

Analgesici Narcotici





Analgesici Narcotici



Analgesici

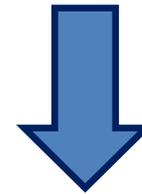
Farmaci che a piccole dosi diminuiscono o innalzano la sensibilità al dolore influenzando i centri del dolore nel SNC, senza con ciò modificare lo stato di conoscenza.

**Analgesici
narcotici**



**Oppioidi e
derivati**

**Analgesici
non narcotici**

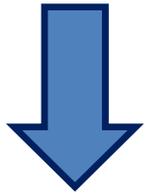


**FANS
Anestetici locali**

Il Dolore

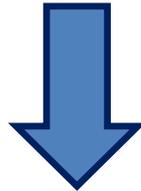
Il dolore è una complessa sensazione oggettiva che riflette un danno tessutale, unitamente alla risposta affettiva al danno stesso.

**Dolore
acuto**



**post-operatorio
viscerale
muscolare**

**Dolore cronico
benigno**



**articolare
neuropatico
cefalea**

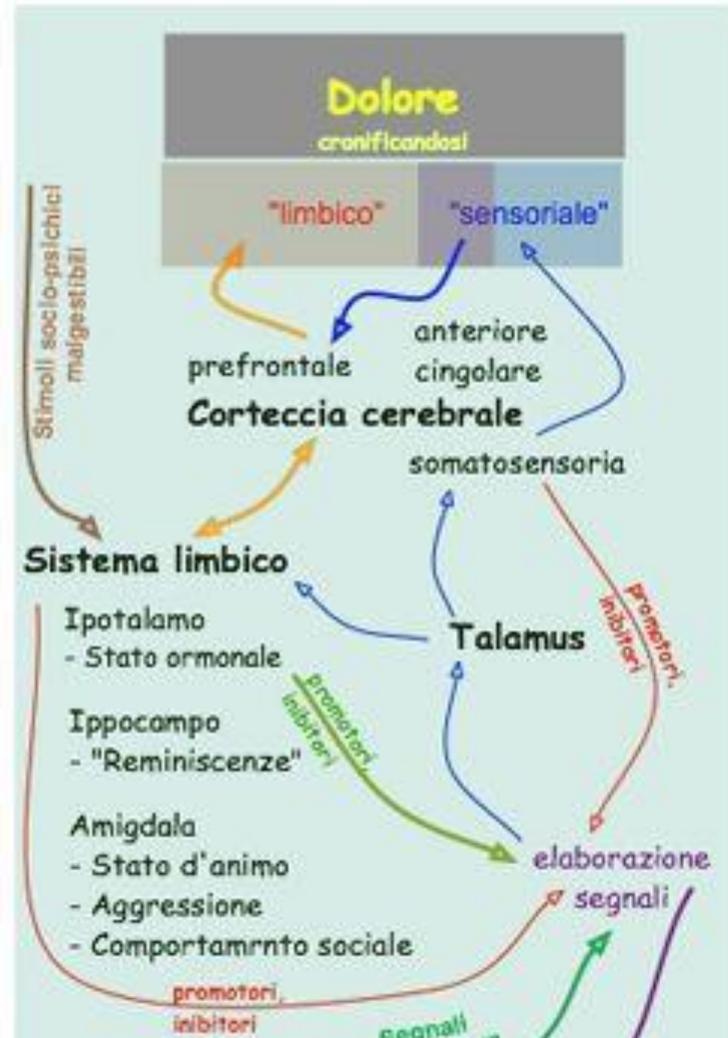
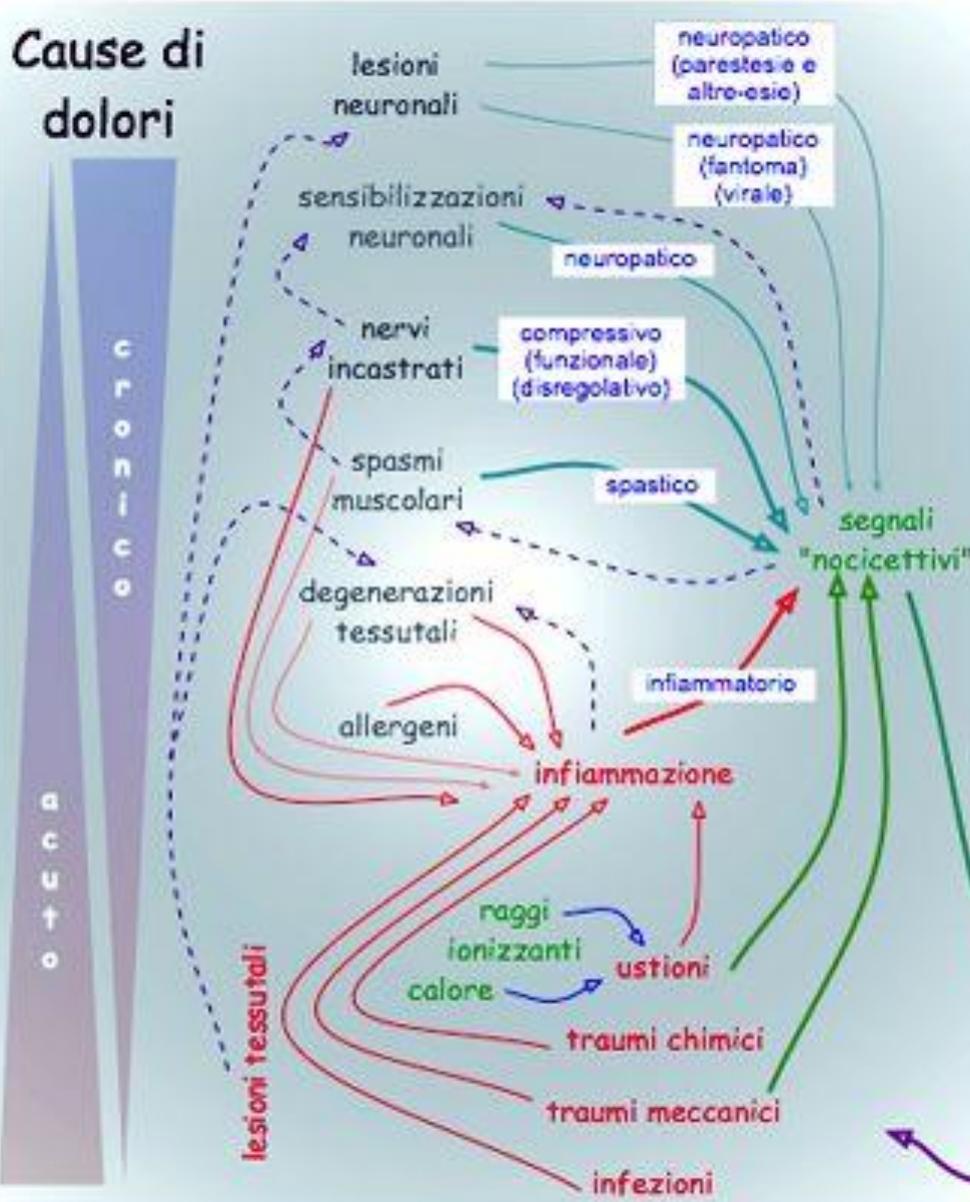
**Dolore cronico
maligno**



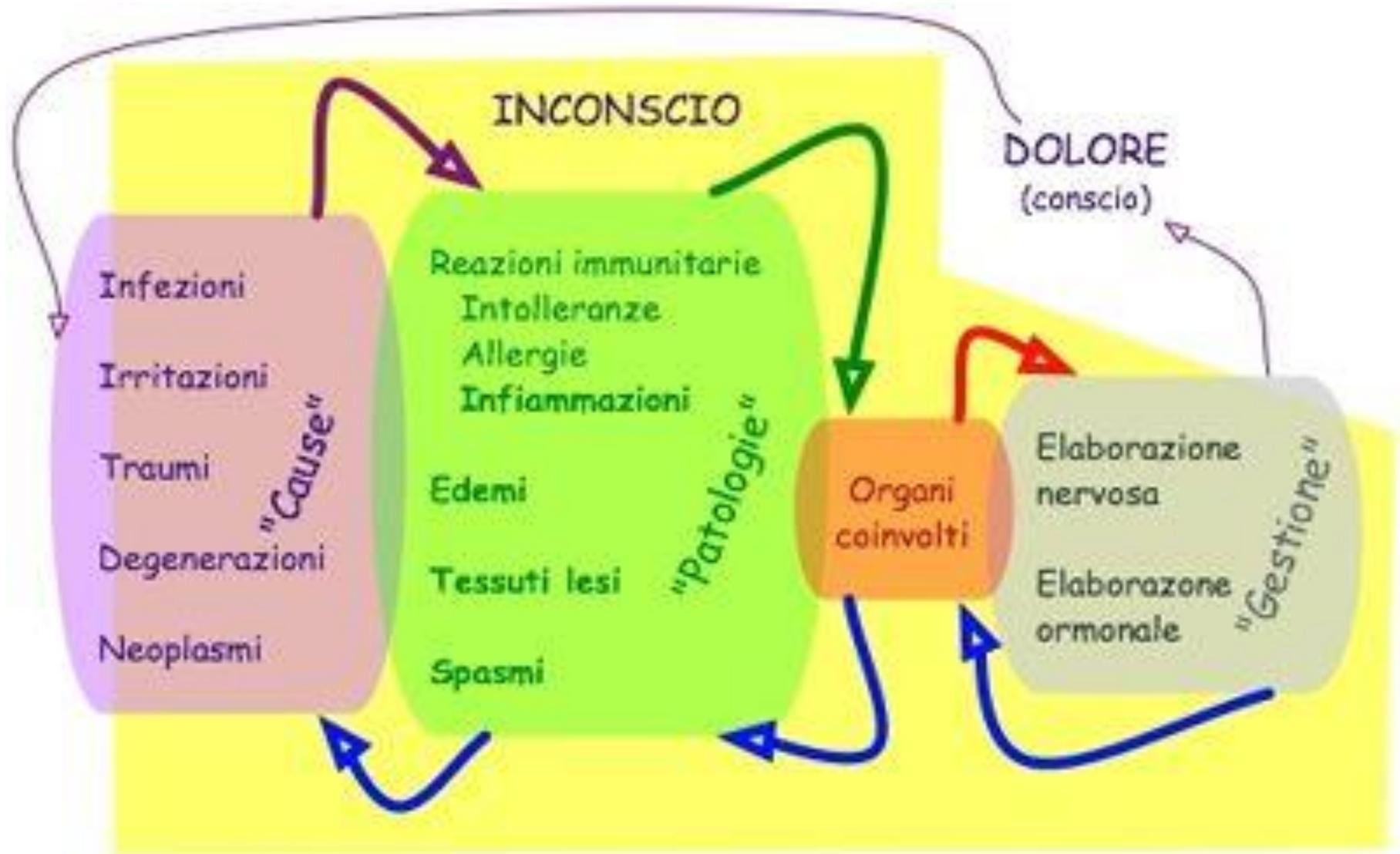
neoplastico

Il Dolore

Cause di dolori

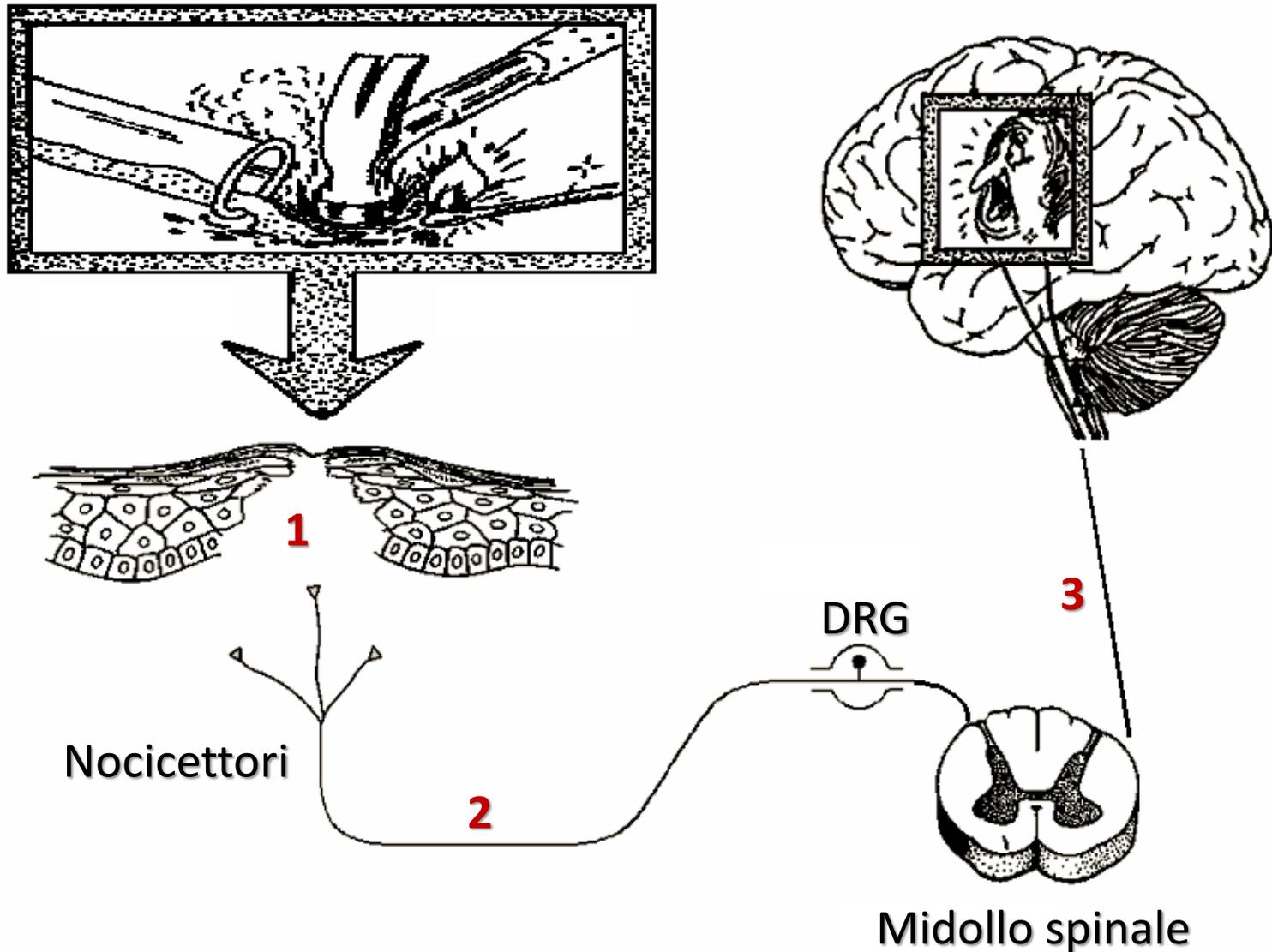


Il Dolore



Il Dolore: Percezione

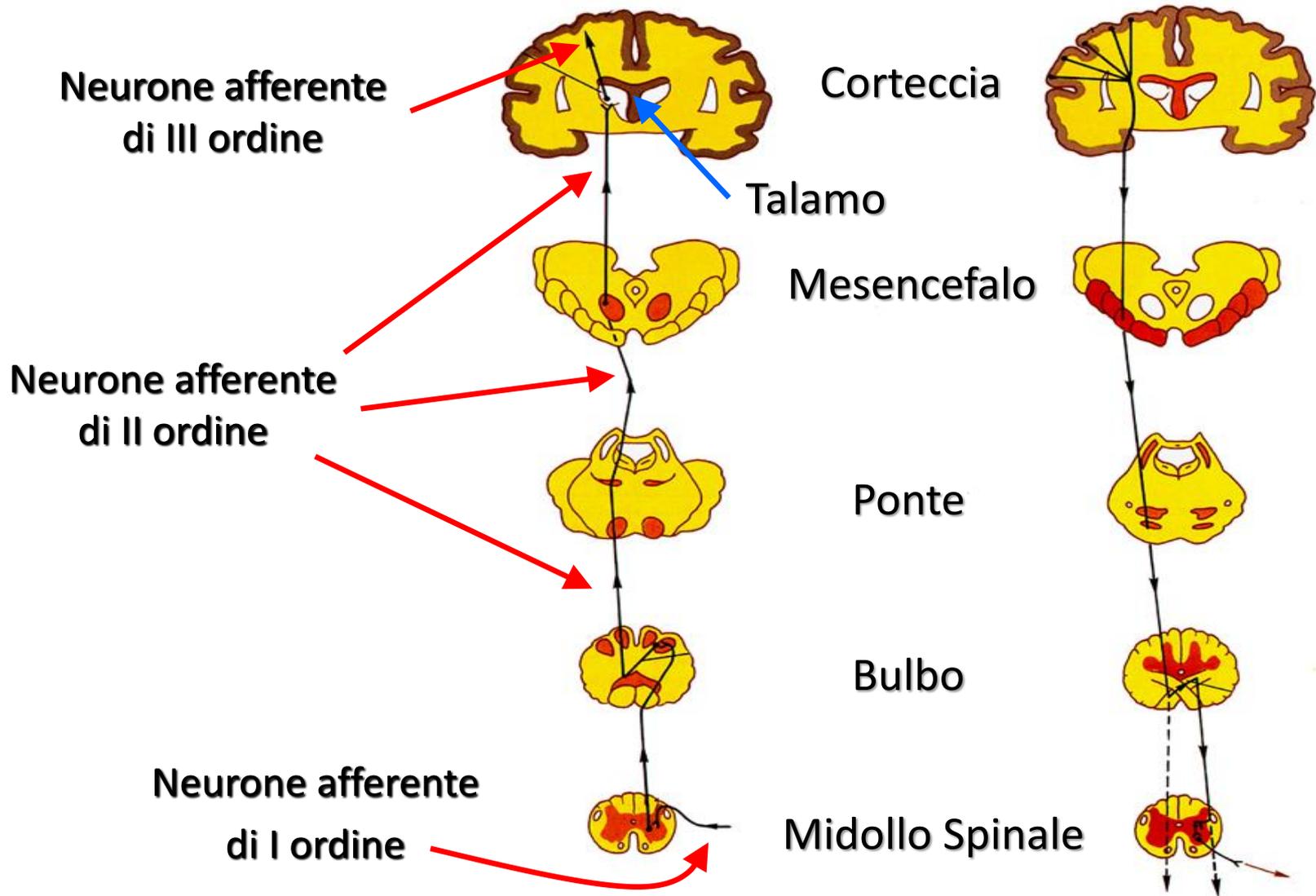
Stimoli meccanici, chimici, termici



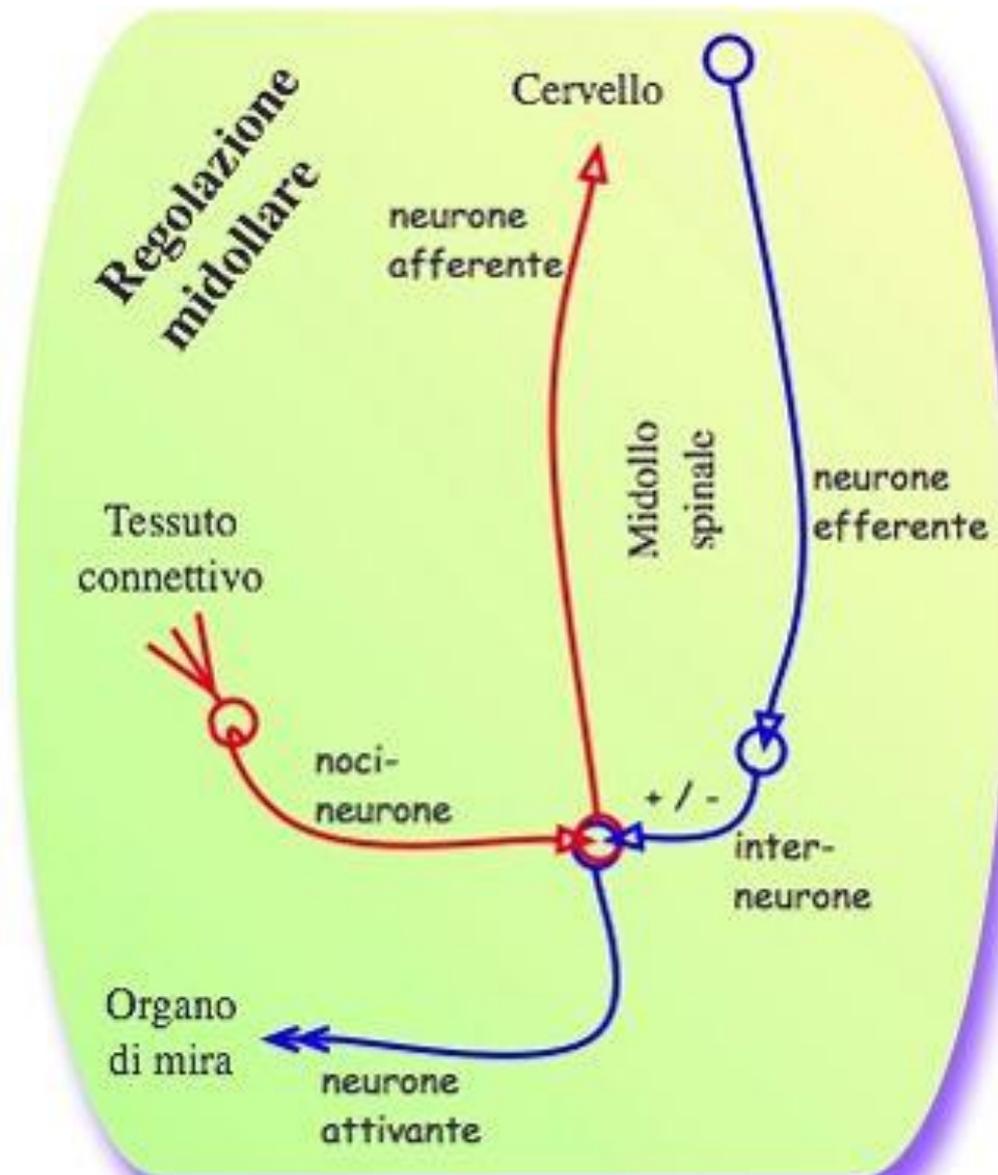
Il Dolore: Trasmissione

Via ascendenti

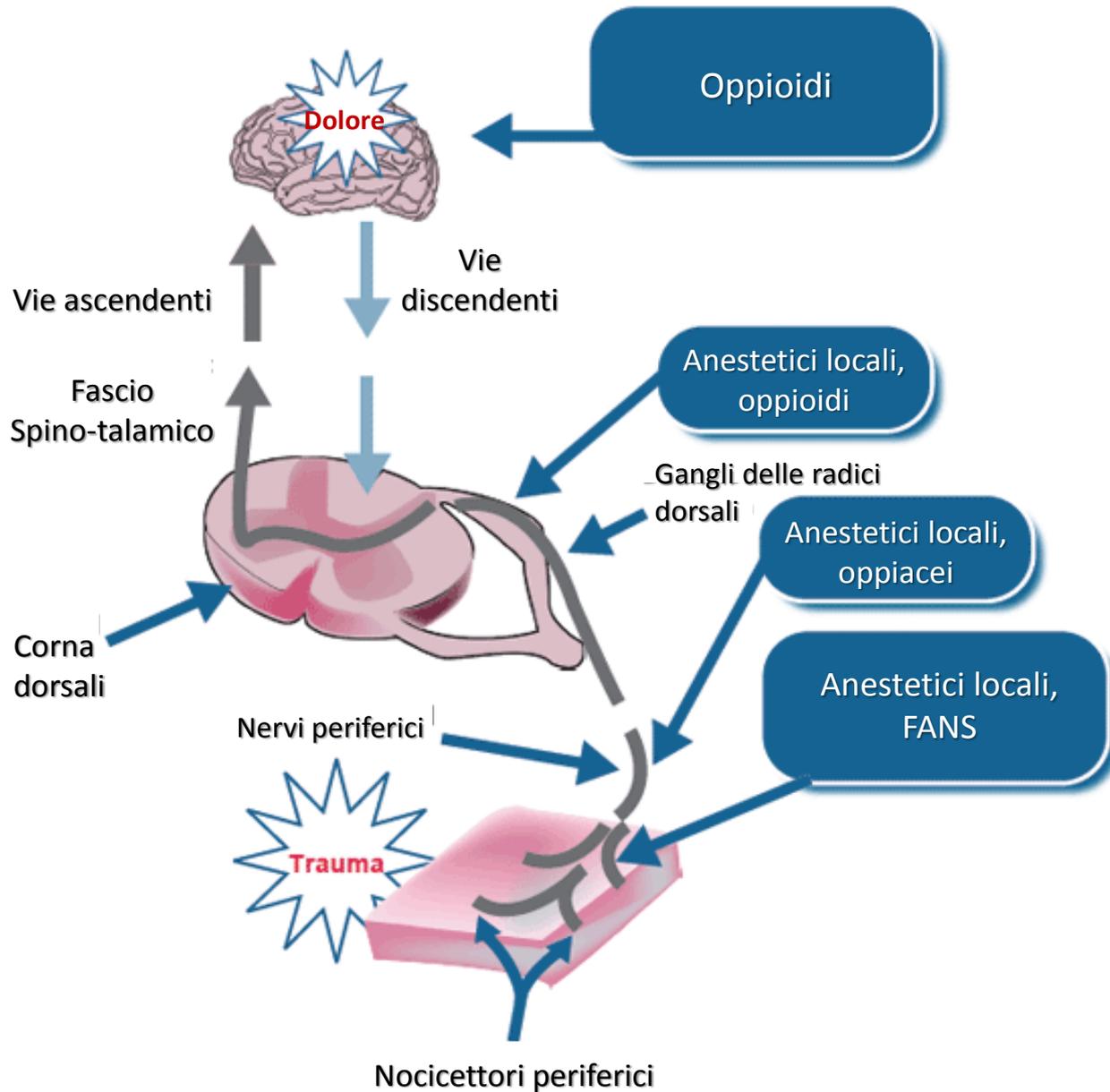
Via discendenti



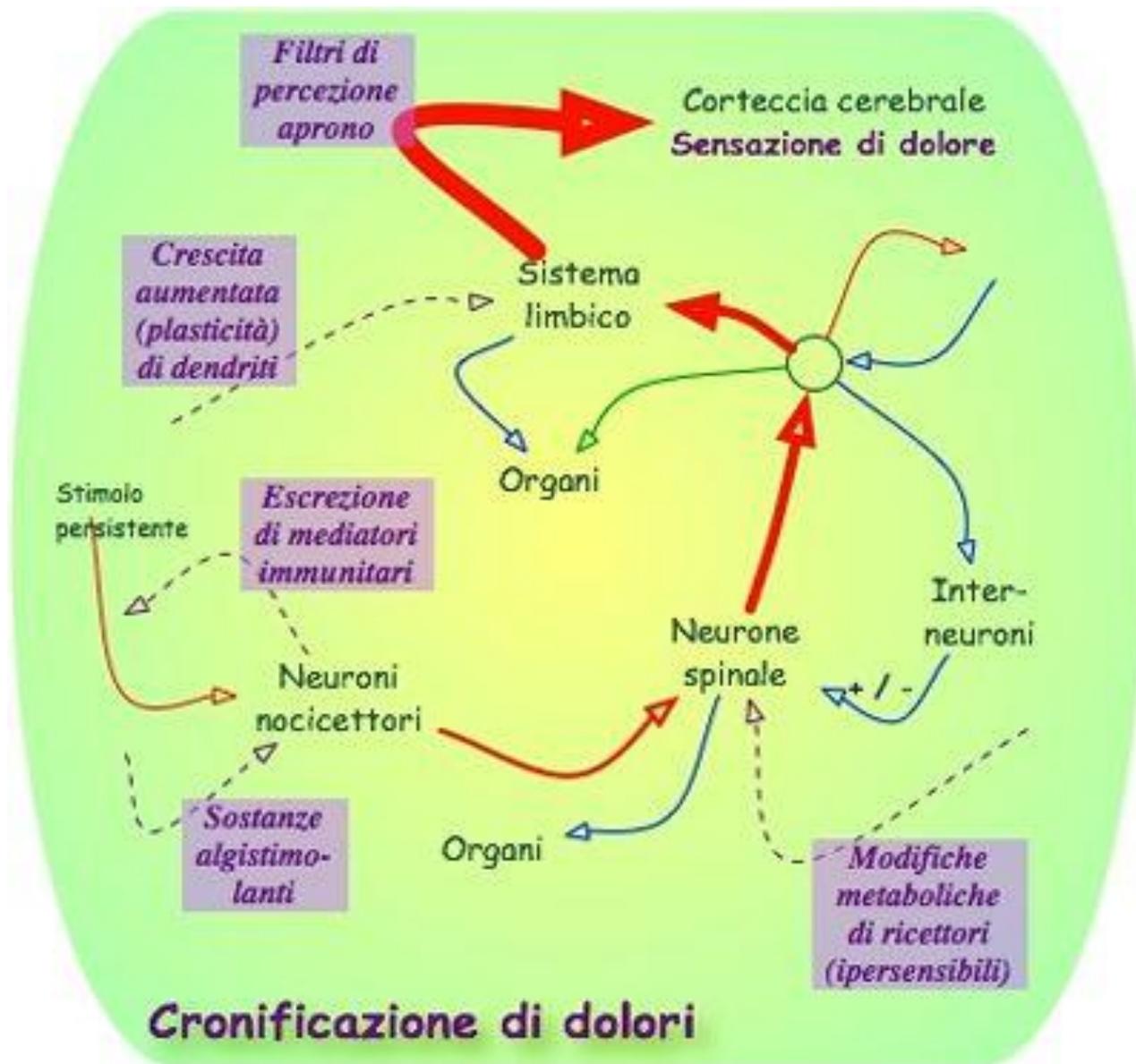
Il Dolore: Trasmissione



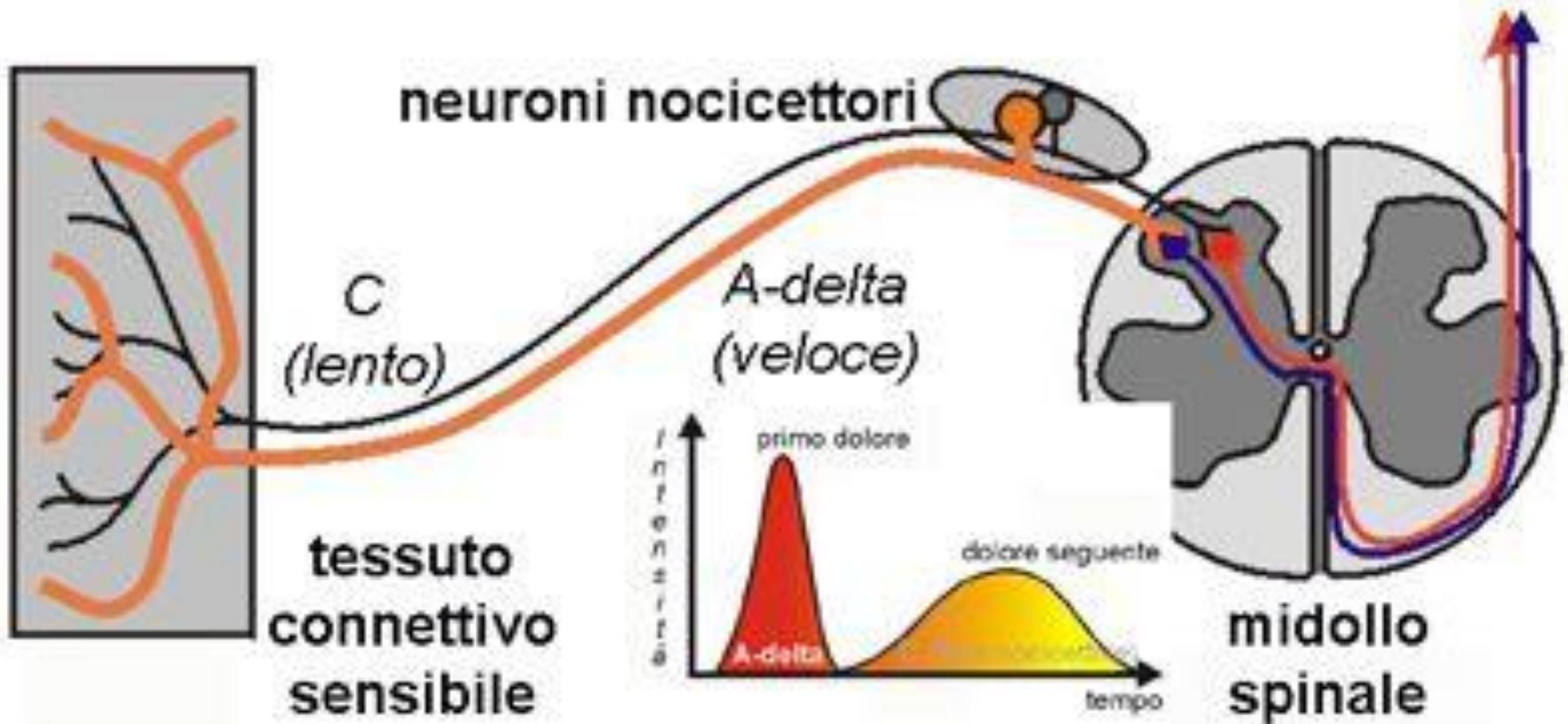
Trasmissione del Dolore



Il Dolore: Cronicizzazione



Accomodamento Sensazione Dolorifica



Centri del Dolore nel SNC

- **Sostanza gelatinosa:** Conduzione ed integrazione degli impulsi dolorifici
- **Grigio periacquedottale:** Percezione del dolore
- **Amigdala:** Comportamento emozionale
- **Locus ceruleus:** Centro del piacere

Peptidi oppioidi endogeni

Prodotti dal taglio proteolitico di precursori macro-proteici

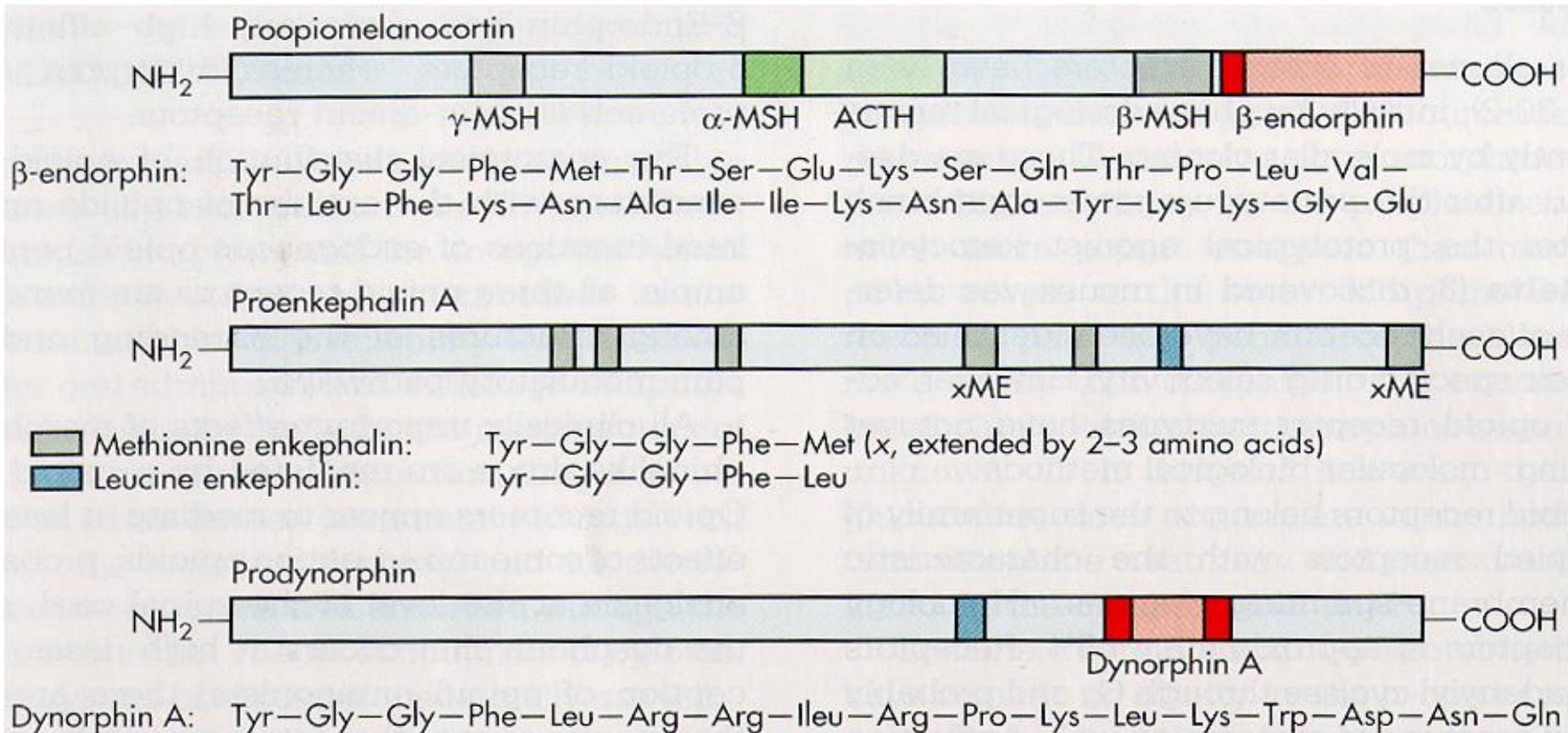


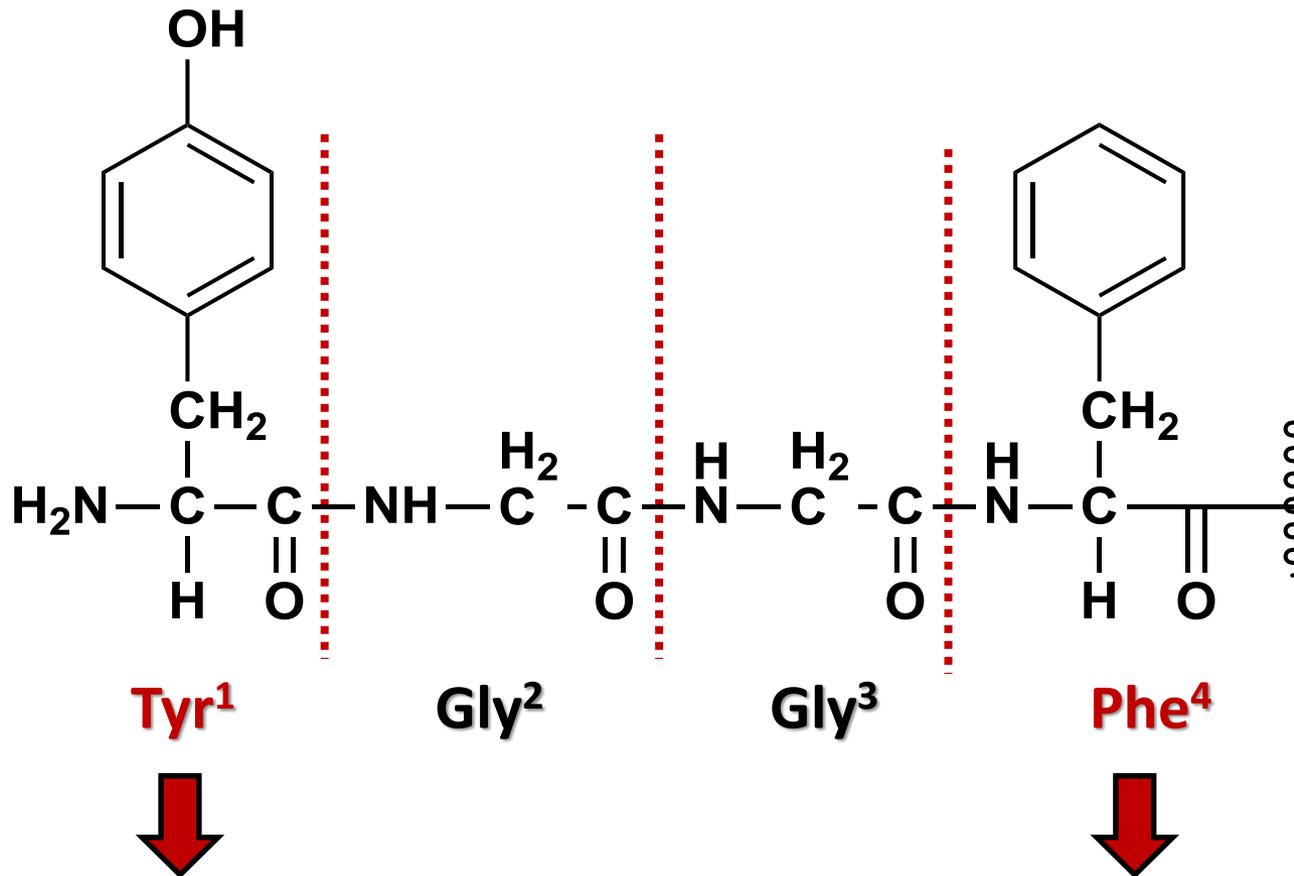
FIGURE 30-2 The major families of opioid peptides—endorphins, enkephalins, dynorphins—are derived from distinct precursor molecules—proopiomelanocortin, proenkephalin A, prodynorphin—and are encoded by three distinct genes.

Peptidi oppioidi endogeni

- **[Leu⁵]enkephalin** Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu
- **[Met⁵]enkephalin** Tyr-Gly-Gly-Phe-Met
- **Dynorphin A** Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Ile-Arg-Pro-Lys-Trp-Asp-Asn-Gln
- **Dynorphin B** Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Thr-Ser-Glu-Lys-Ser-Gln-Thr-Pro-Val-Thr-Leu-...-Gly³¹-OH
- **β -Endorphin** Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Arg-Lys-Tyr-Pro-Lys
- **α -Neoendorphin** Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Lys-Tyr-Pro-Lys
- **β -Neoendorphin** Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Arg-Lys-Tyr-Pro-Lys

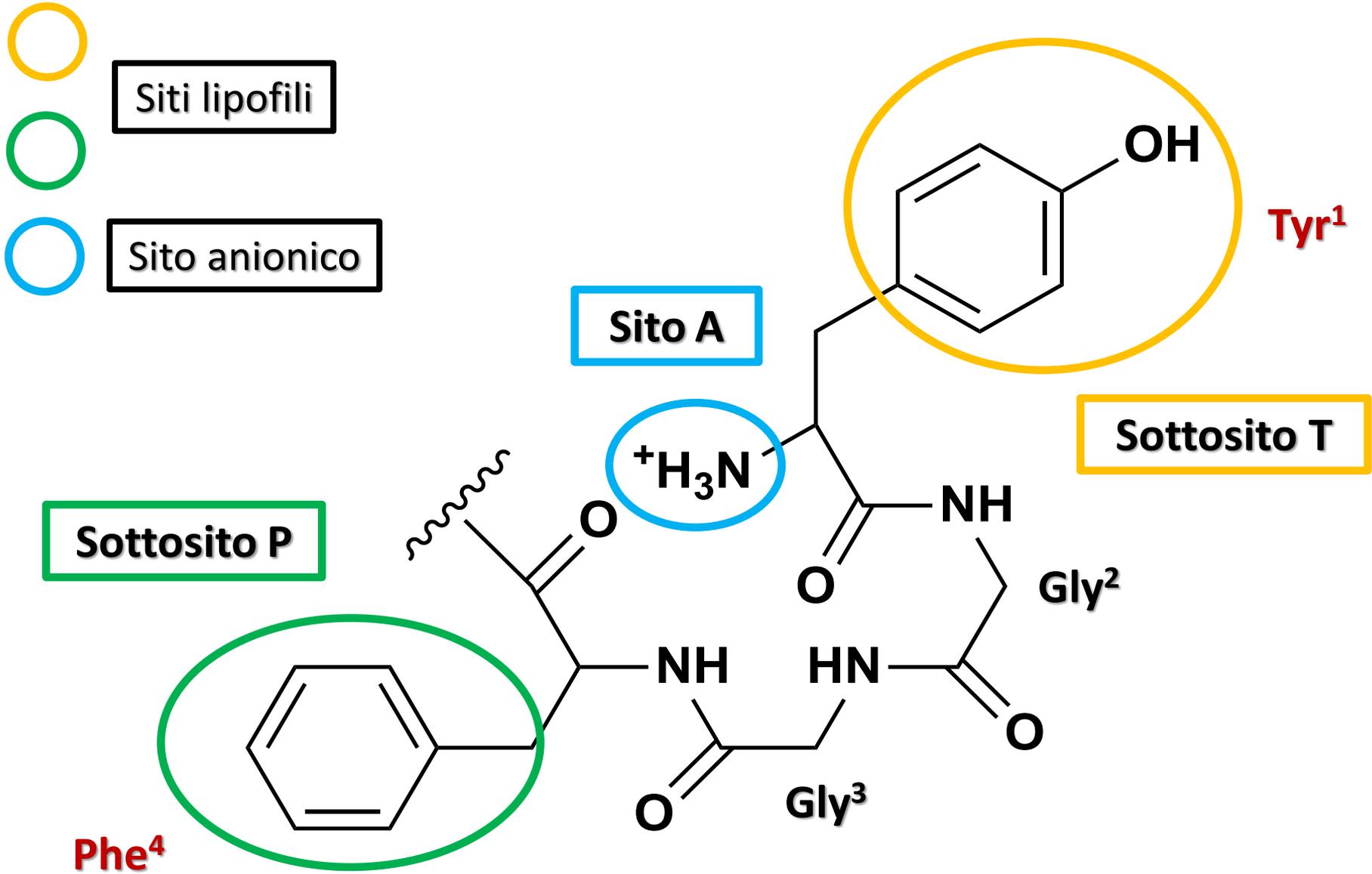
Endorphins = **endogenous morphine** peptides

Peptidi oppioidi endogeni: SAR



- La rimozione del gruppo -OH o -NH₂ annulla l'attività.
- Il gruppo amminico può essere alchilato, ma deve mantenere il suo carattere basico.
- La sua rimozione o spostamento rispetto a Tyr¹ provoca perdita di attività.

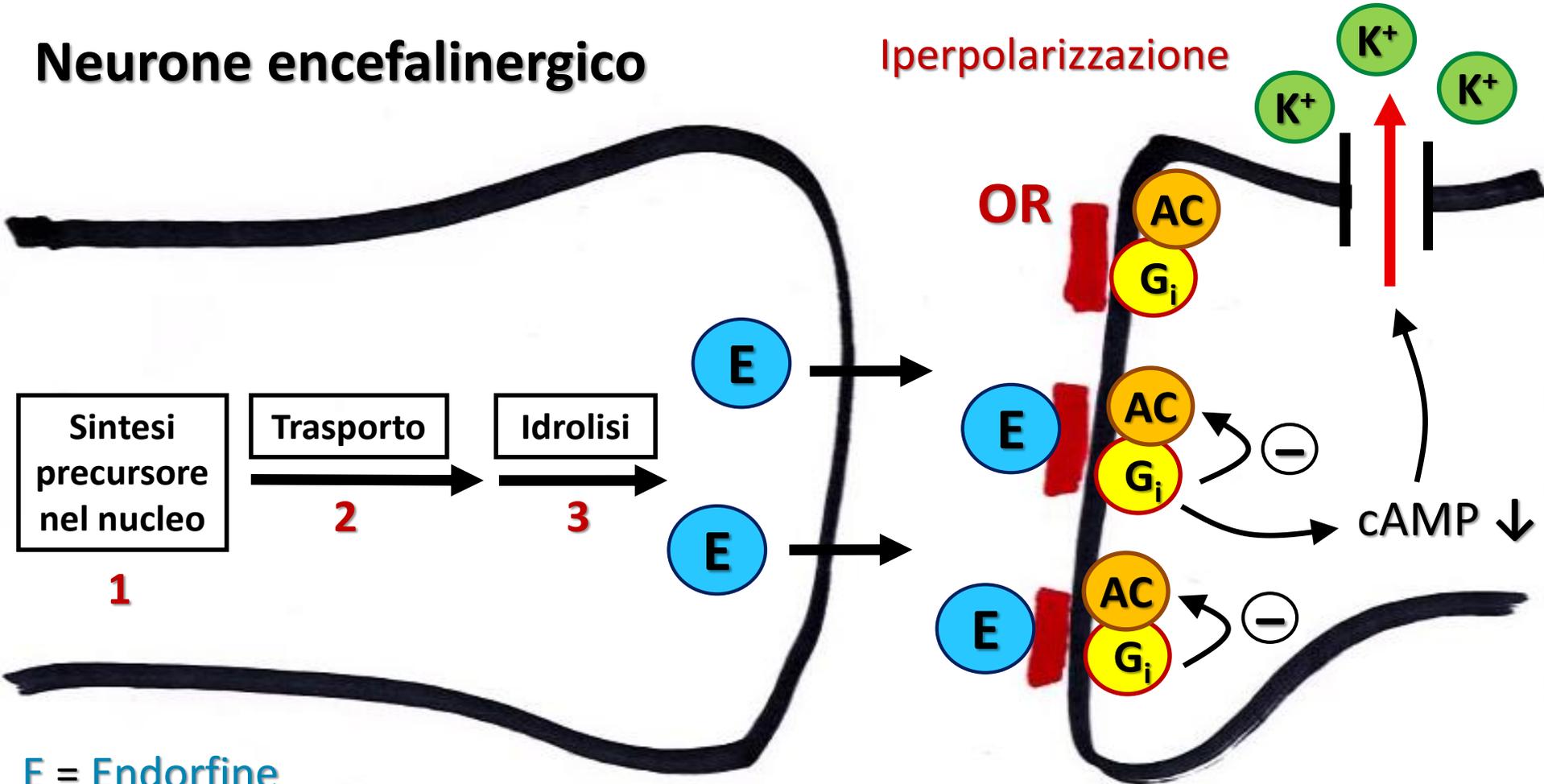
Peptidi oppioidi: modello di interazione



Peptidi oppioidi endogeni

Neurone encefalinergico

Iperpolarizzazione



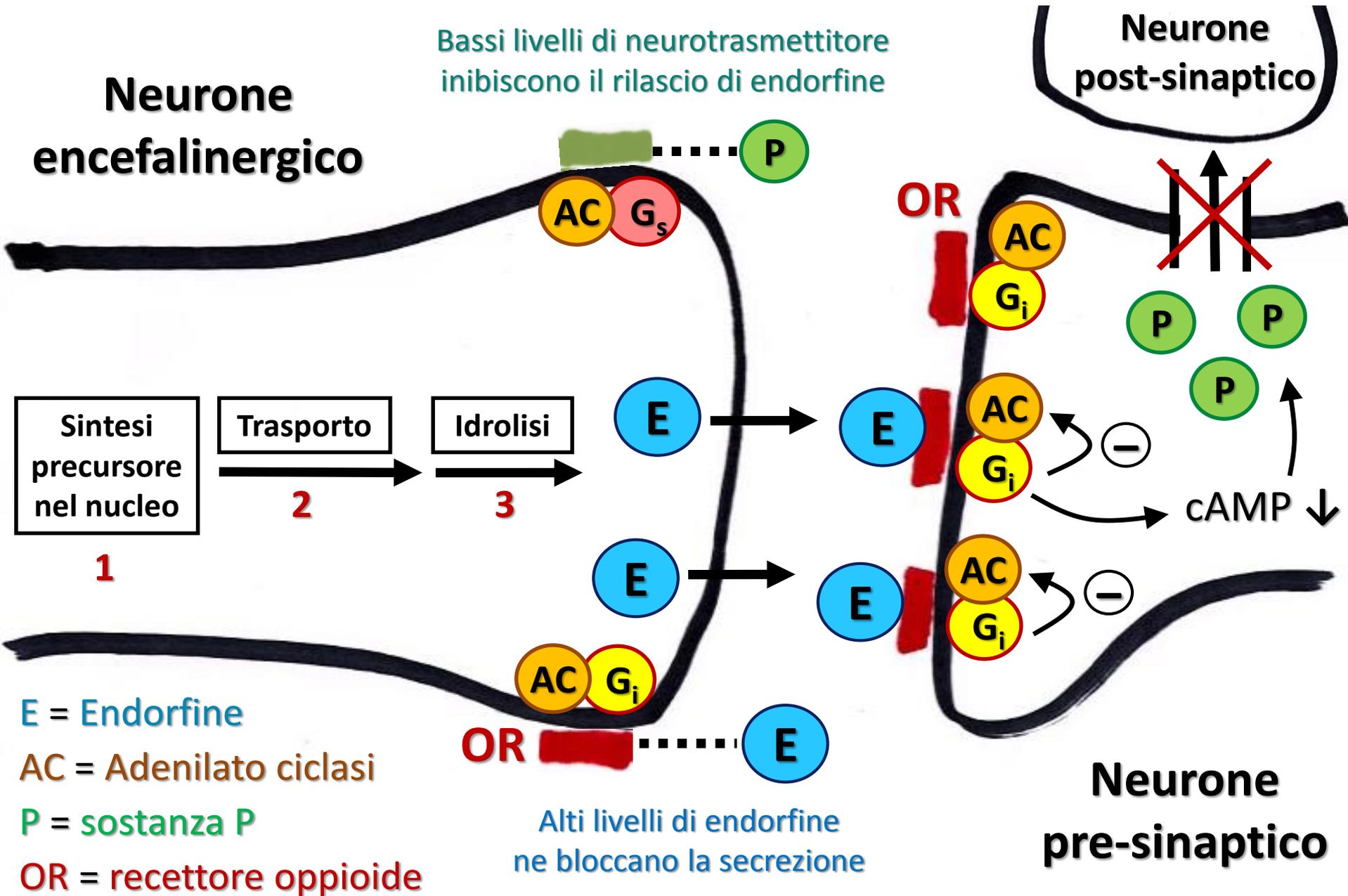
E = Endorfine

AC = Adenilato ciclasi

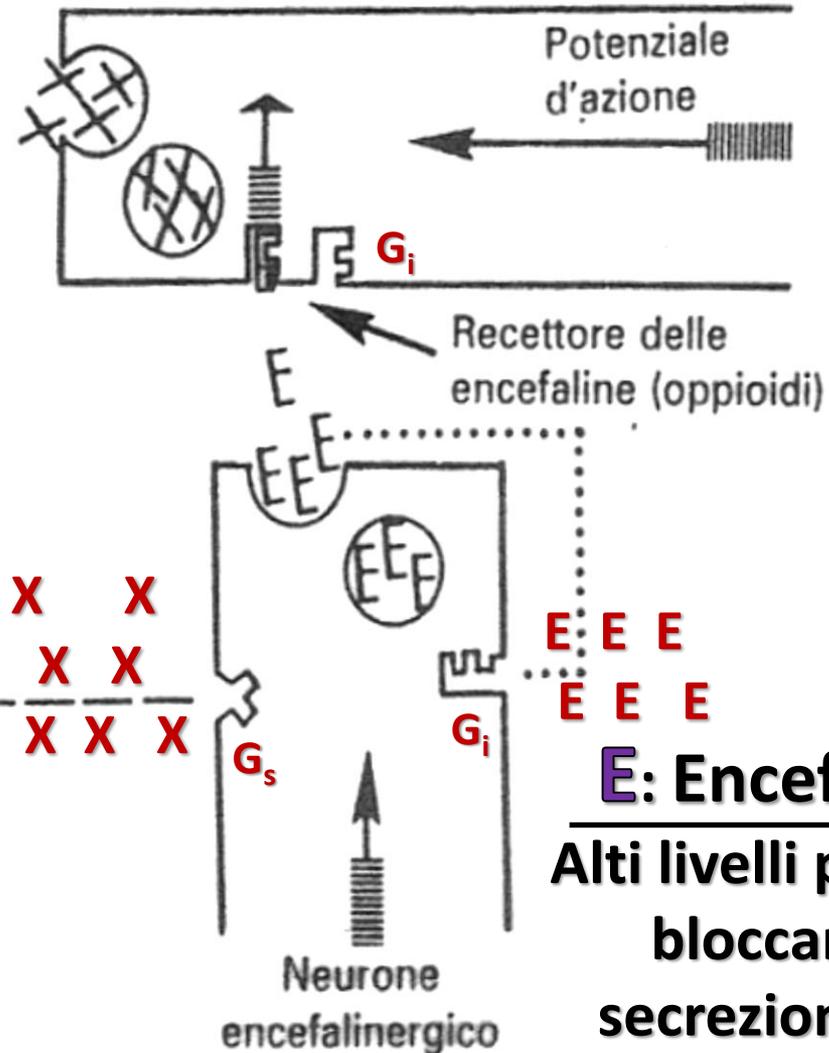
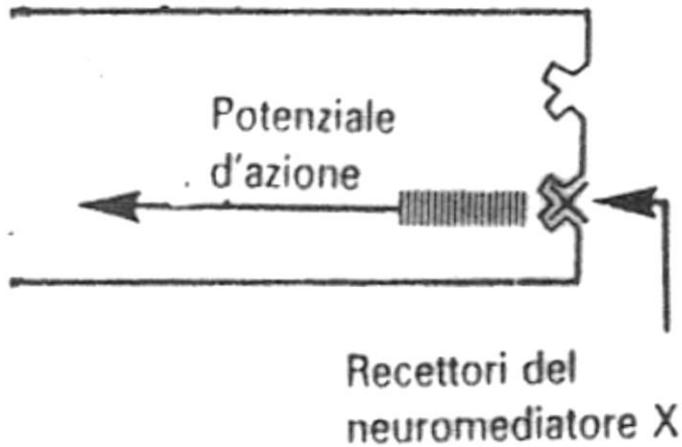
OR = recettore oppioide

Neurone post-sinaptico

Peptidi oppioidi endogeni



Encefaline: ruolo fisiologico nella percezione e nell'integrazione degli impulsi dolorifici



X: Neuromediatore

- Bassi livelli possono ridurre la secrezione di "E" e sensibilizzare il neurone post-sinaptico
- Alti livelli inducono la secrezione di E riducendo il potenziale post-sinaptico

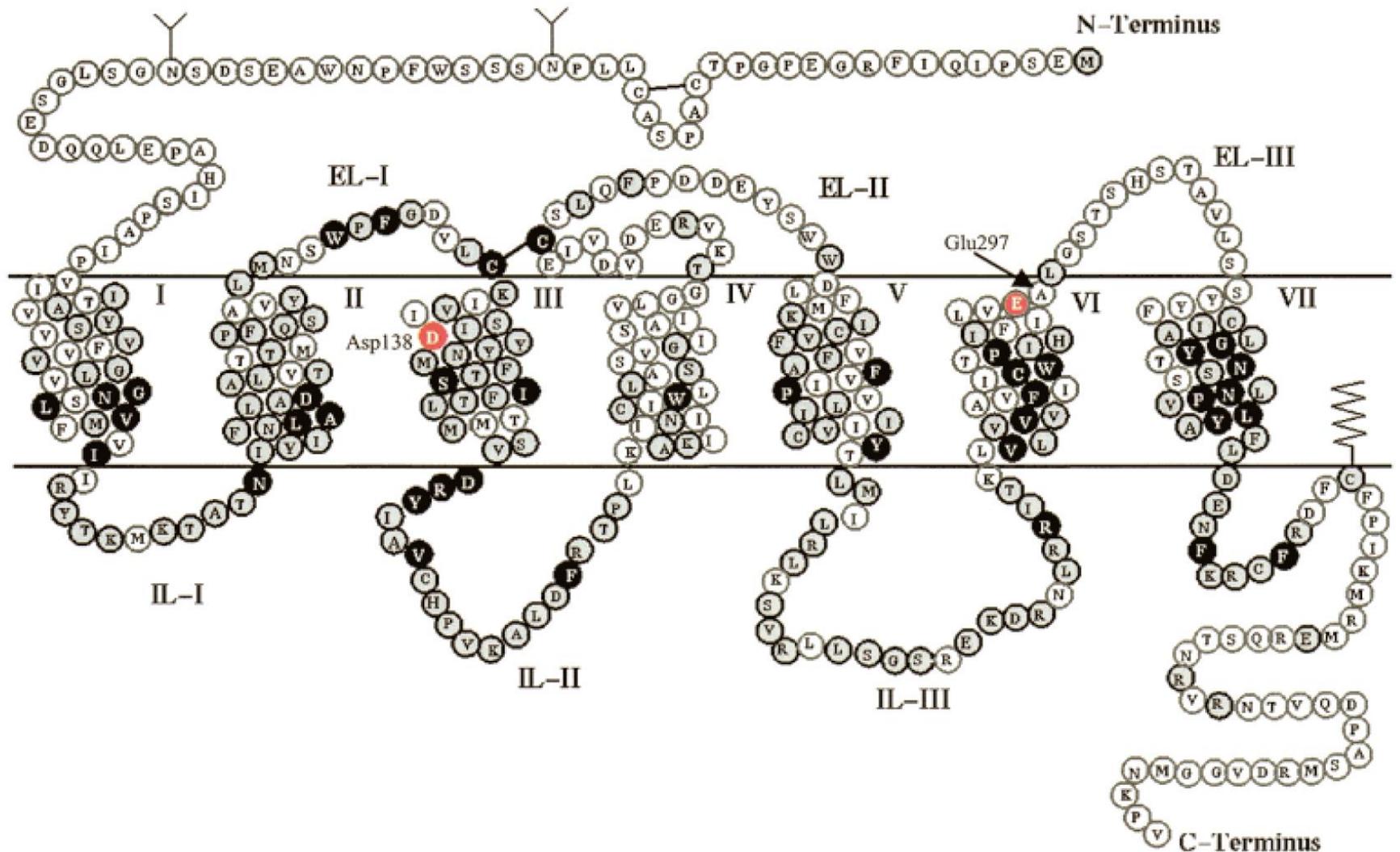
E: Encefaline
Alti livelli possono bloccare la secrezione di E

Peptidi oppioidi: Recettori

Recettore	Localizzazione	Effetti mediati
μ	Cerebrale >> spinale	Analgesia Depressione respiratoria Immunodepressione Diminuzione transito intestinale Antitosse Emetico Depressione circolo
κ	Spinale >> cerebrale	Analgesia Disforia Stimolo circolo
δ	Cerebrale = spinale	Analgesia Immunodepressione Diminuzione transito intestinale

Recettori Oppioidergici

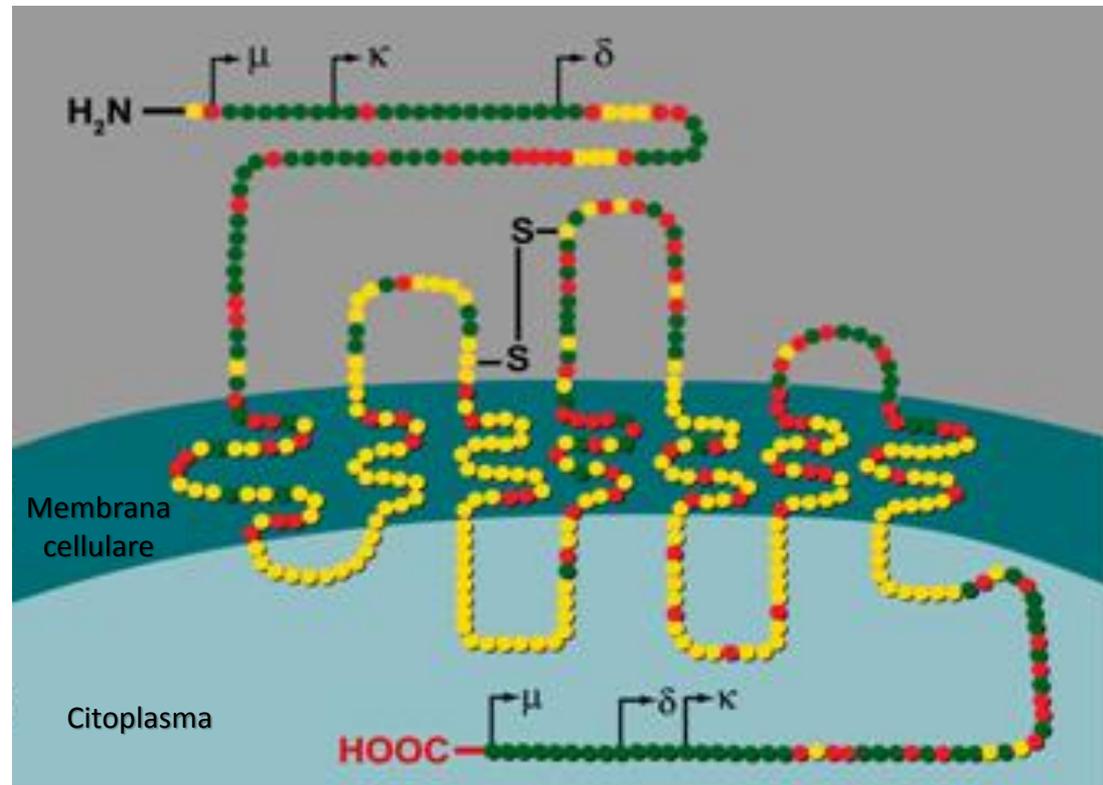
Modello bidimensionale del recettore κ



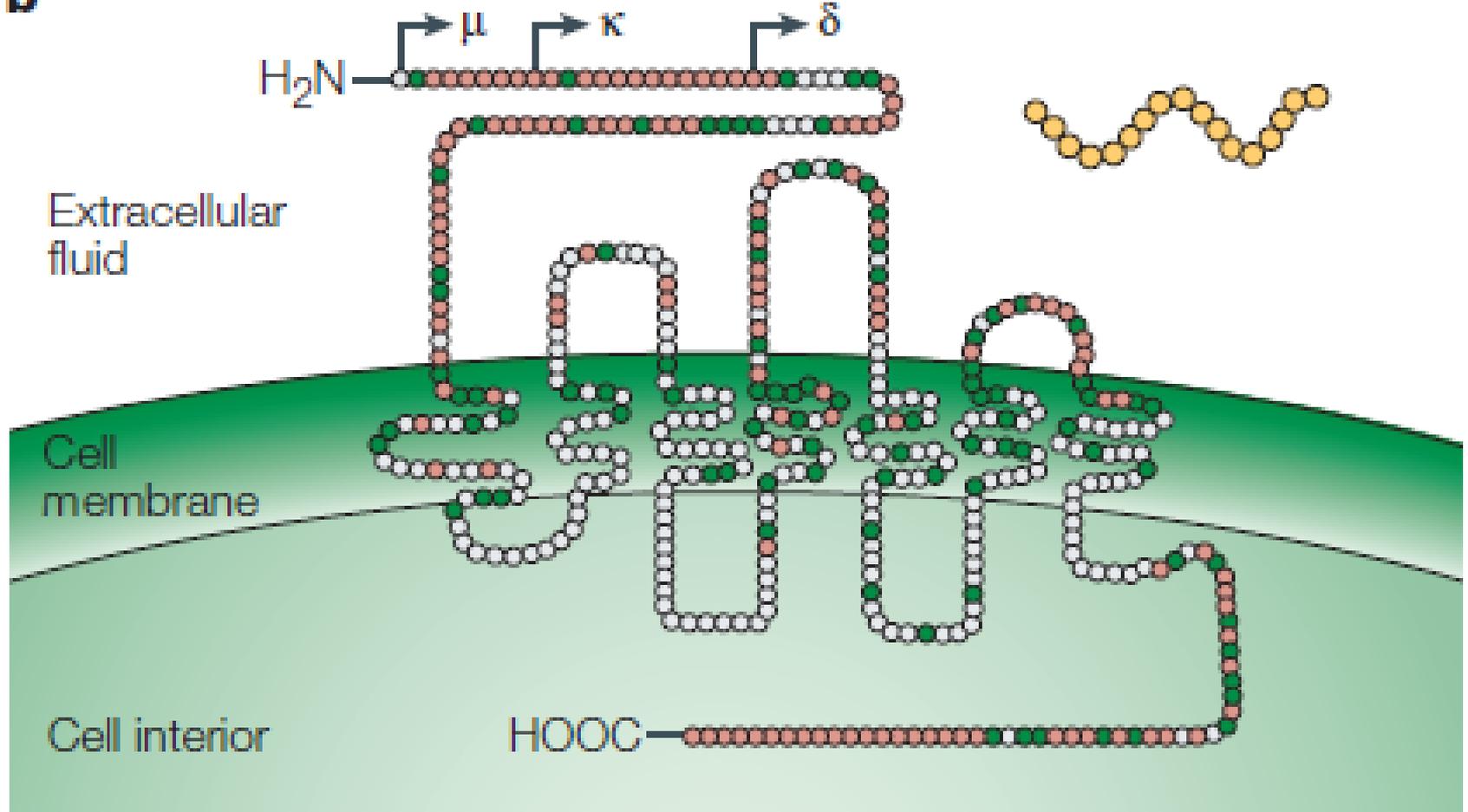
Recettori oppioidergici

Similarità strutturale

Recettore	Specie/Tessuto	n° aa
δ	NG108-15	372
	Topo	372
	Ratto	372
κ	Umano	372
	Topo	380
	Ratto	380
	Porcellino d'india	380
μ	Umano	380
	Ratto	398
	Umano	400



b



○ AA identical in three receptors

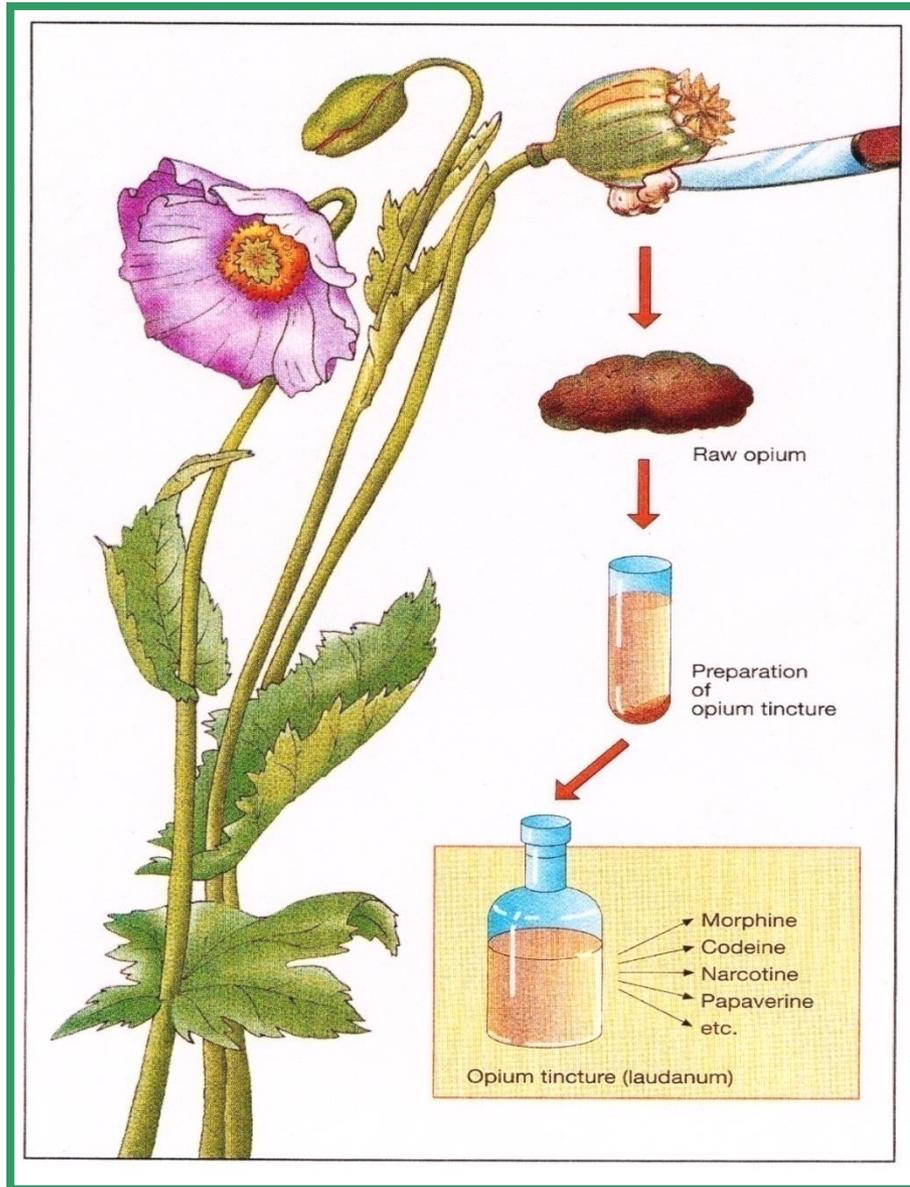
● AA identical in two receptors

● AA different in three receptors

Recettori oppioidergici

Regioni strutturali	Identità di sequenza degli aminoacidi	
	κ/μ	κ/δ
Regioni extracellulari		
N-terminale	6/63 (10%)	5/53 (9%)
Primo loop	12/18 (67%)	13/18 (72%)
Secondo loop	12/28 (43%)	11/28 (39%)
Terzo loop	5/14 (36%)	2/14 (14%)
Domini transmembranari		
TM1	14/22 (64%)	13/22 (59%)
TM2	19/22 (22%)	19/22 (22%)
TM3	20/22 (91%)	20/22 (91%)
TM4	7/22 (32%)	12/22 (55%)
TM5	16/22 (73%)	16/22 (73%)
TM6	16/22 (73%)	14/22 (64%)
TM7	19/22 (86%)	18/22 (82%)
Regioni citoplasmatiche		
Primo loop	7/7 (100%)	6/7 (86%)
Secondo loop	20/22 (91%)	21/22 (95%)
Terzo loop	21/24 (88%)	20/24 (83%)
C-terminale	18/47 (38%)	16/47 (34%)

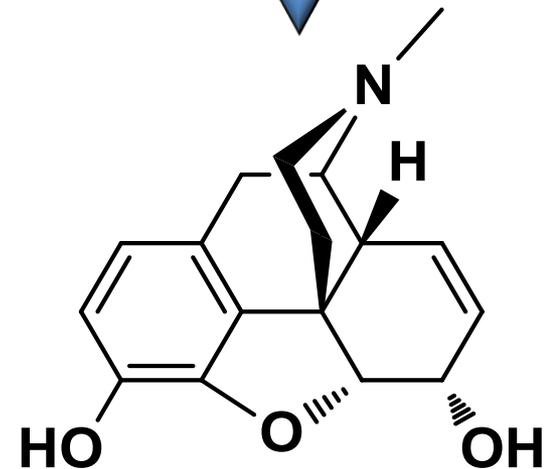
Analgesici Narcotici



Papaverum Somniferum

4000 a.C.

1800 d.C.

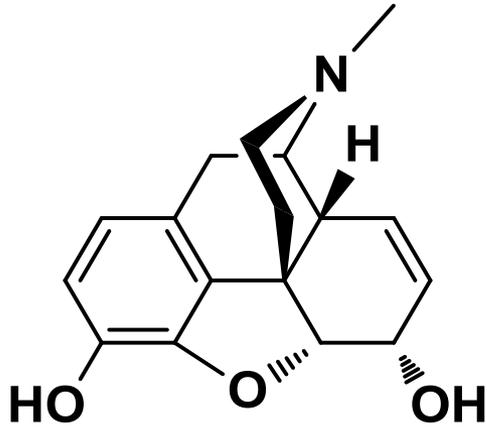


Morfina

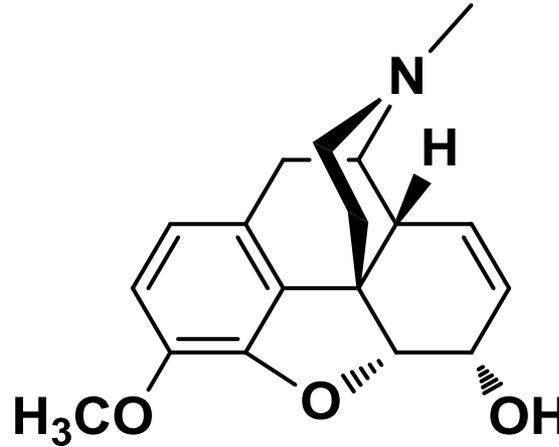


Alcaloidi dell'oppio

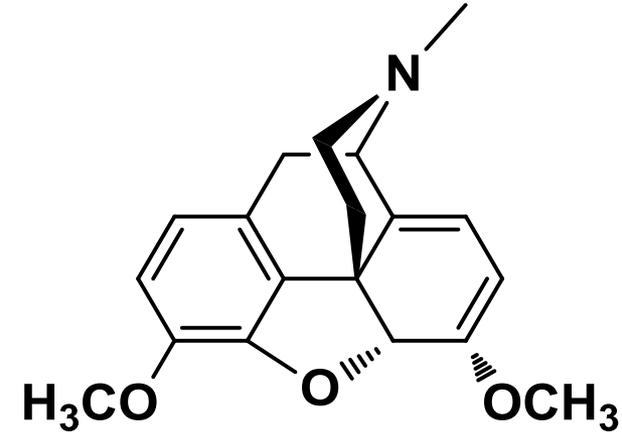
L'oppio è il lattice della capsula non matura di *Papaverum somniferum*



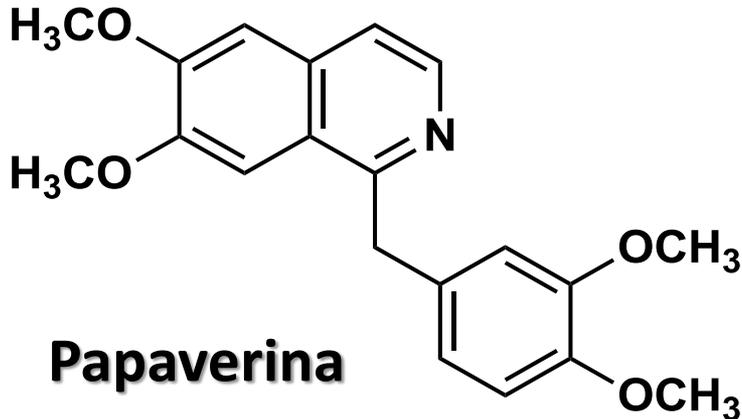
Morfina



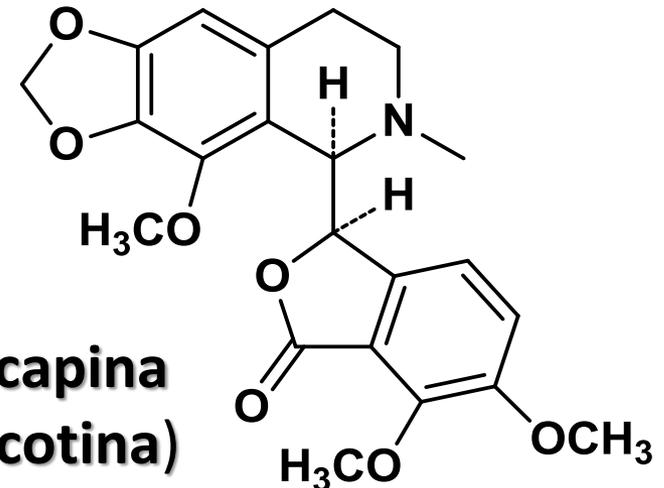
Codeina



Tebaina



Papaverina



**Noscapina
(Narcotina)**



Alcaloidi dell'oppio



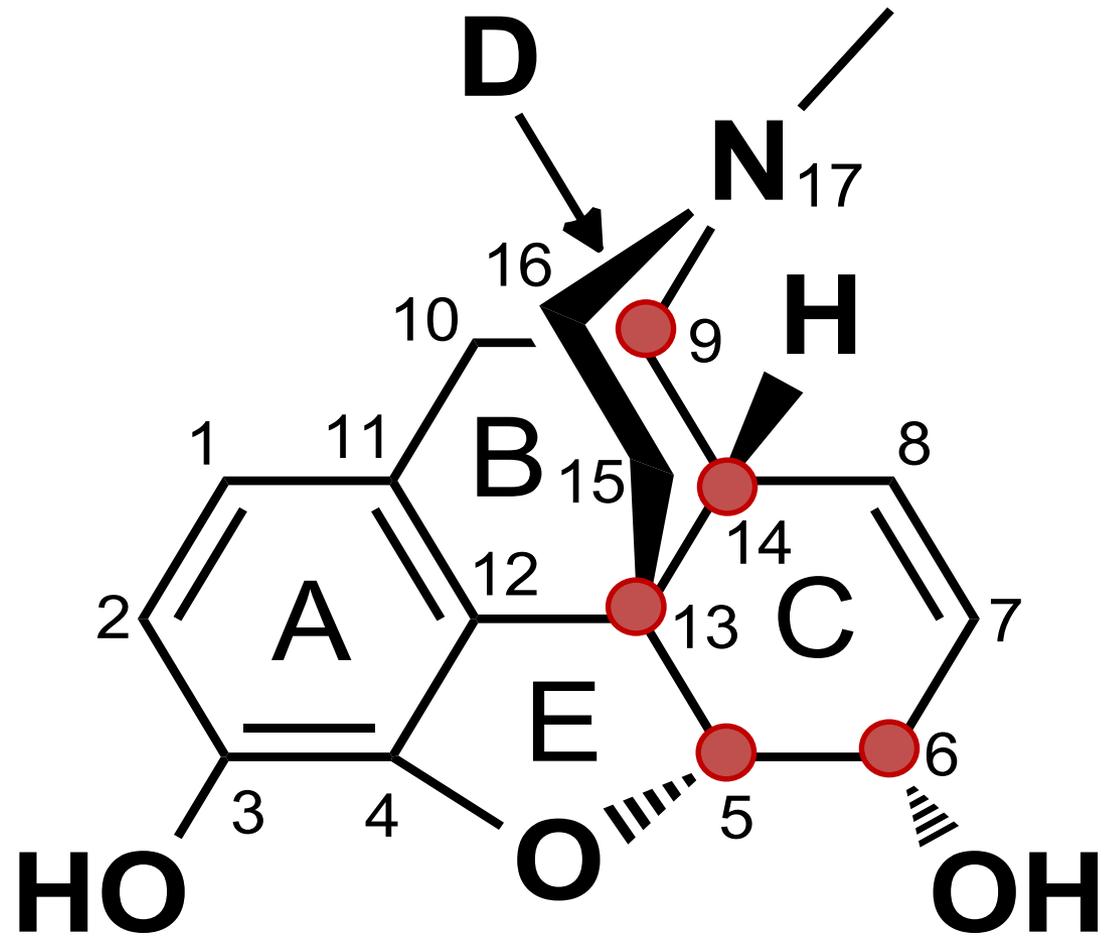
ALCALOIDE	% in PESO	ATTIVITÀ
MORFINA	9-16%	Analgesica,...
NOSCAPINA	3-10%	Antitussiva
CODEINA	0,8-2,5%	Antitussiva
PAPAVERINA	0,5-2,5%	Spasmolitica
TEBAINA	0,5-2%	Analgesica (molto debole)

Morfina

● 5 Centri chirali

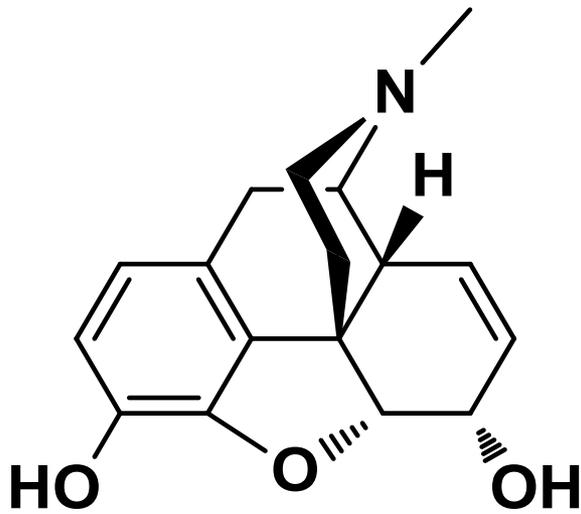
Configurazione assoluta:
5R, 6S, 9R, 13S, 14R

Isomero naturale
levogiro



(-)-Morfina

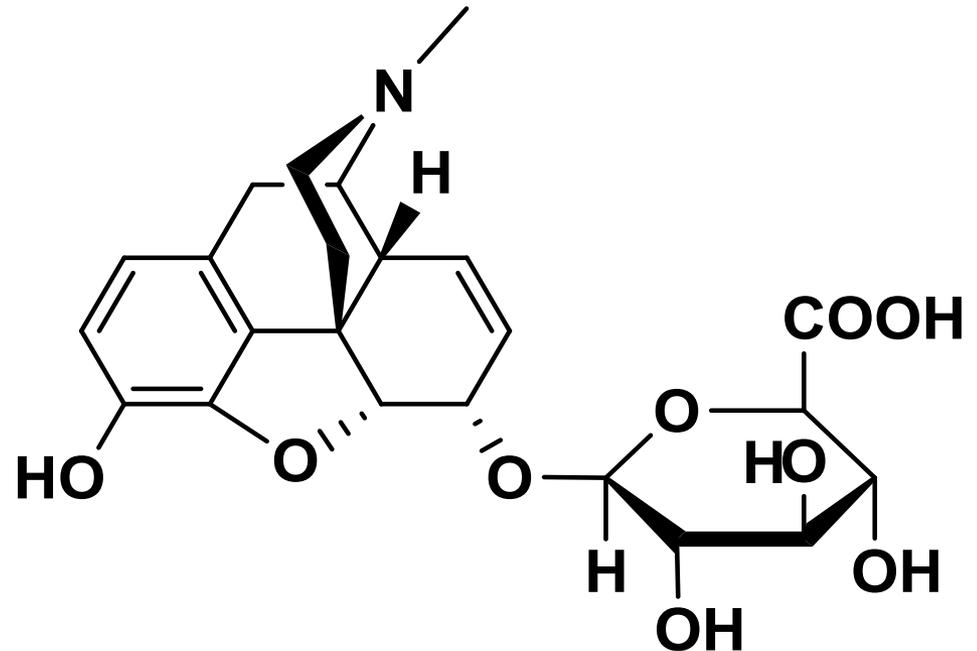
Metabolismo della morfina



Morfina

UDP-glucuronil
transferasi

nel fegato



Morfina-6-glucuronide (M6G)

- **M6G** è il principale metabolita ($\approx 80\%$) \rightarrow escreto rapidamente per via renale
- Parzialmente metabolizzata anche a **Morfina-3-glucuronide (M3G)**
- Piccole quantità vengono demetilate a **normorfina** o ridotte in **idromorfone**

Peptidi oppioidi endogeni

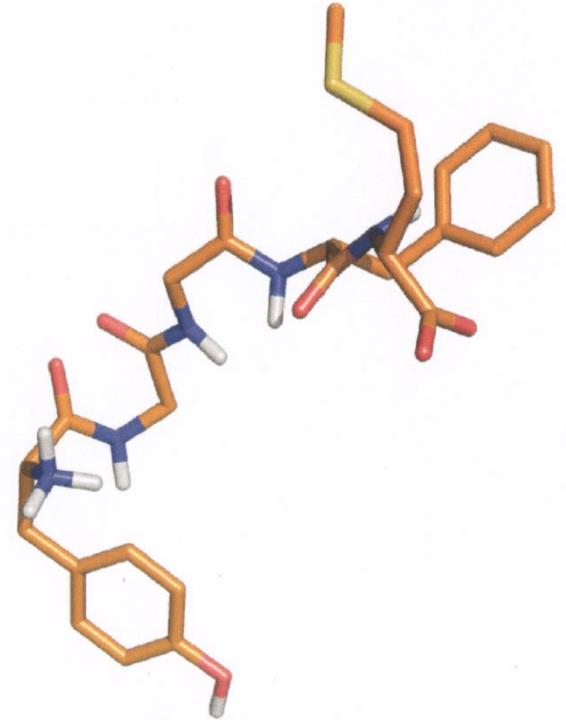
- **[Leu⁵]enkephalin** Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu
- **[Met⁵]enkephalin** Tyr-Gly-Gly-Phe-Met
- **Dynorphin A** Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Ile-Arg-Pro-Lys-Trp-Asp-Asn-Gln
- **Dynorphin B** Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Thr-Ser-Glu-Lys-Ser-Gln-Thr-Pro-Val-Thr-Leu-...-Gly³¹-OH
- **β-Endorphin** Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Arg-Lys-Tyr-Pro-Lys
- **α-Neoendorphin** Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Lys-Tyr-Pro-Lys
- **β-Neoendorphin** Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Arg-Lys-Tyr-Pro-Lys

Endorphins = endogenous morphine peptides

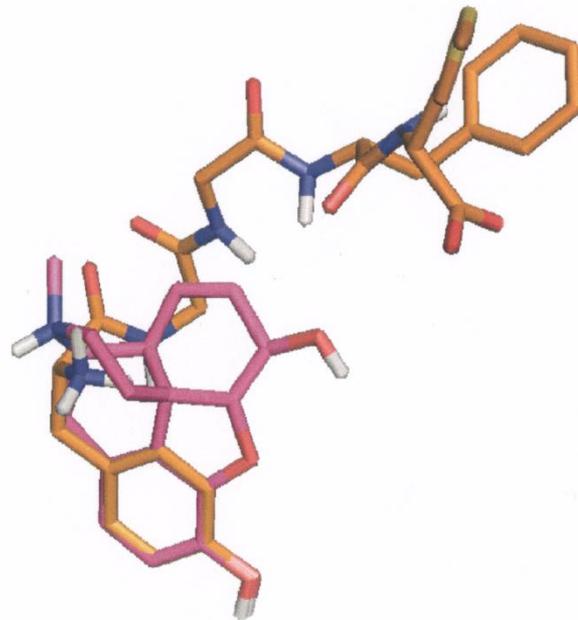
Morfina & Met-Encefalina



MORFINA



MET-ENCEFALINA



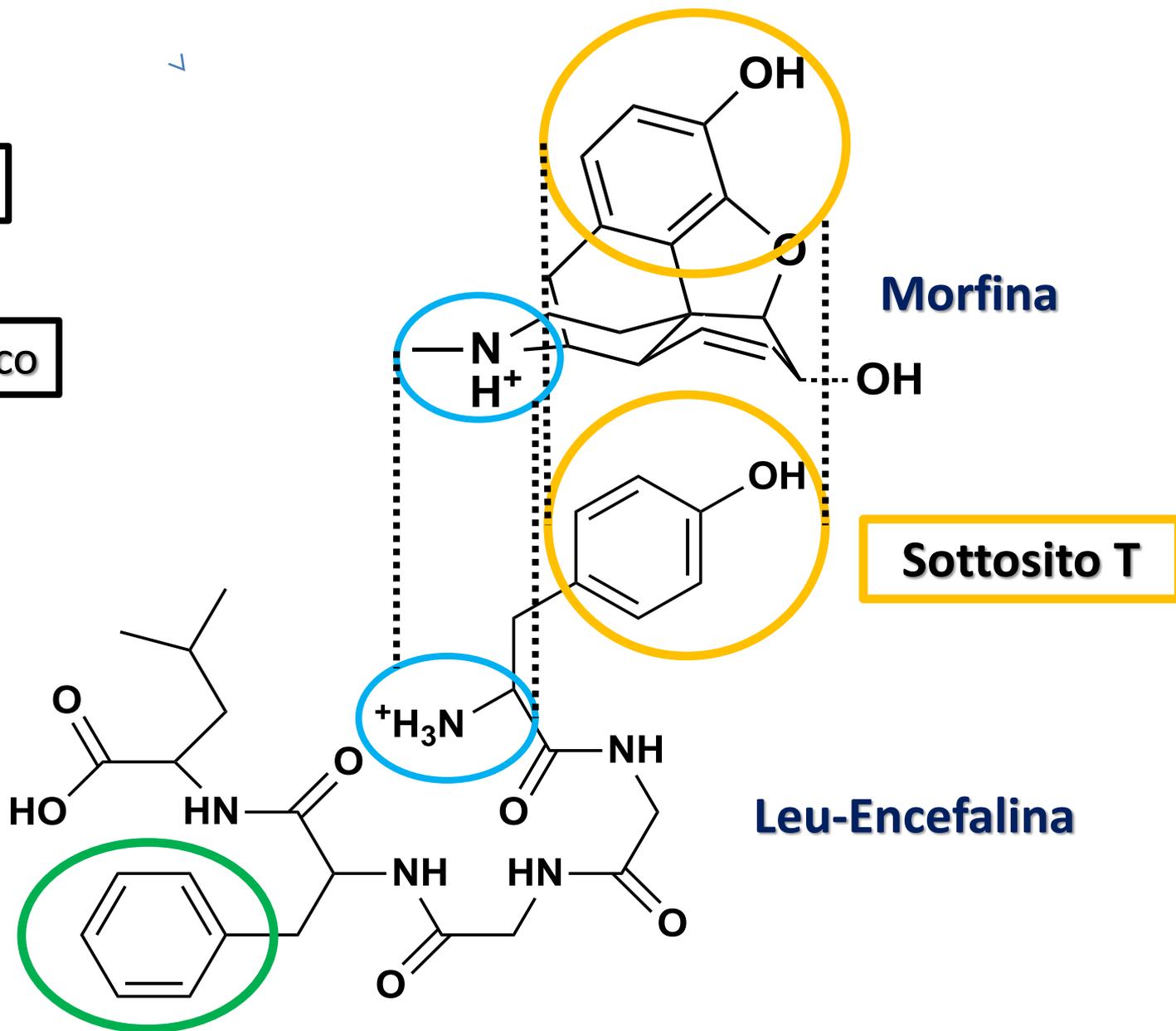
Morfina/recettore μ : modello di interazione



Siti lipofili



Sito anionico



Recettori oppioidergici: localizzazione

- **Sostanza gelatinosa:** conduzione ed integrazione degli impulsi dolorifici
- **Grigio periacquedottale:** percezione del dolore
- **Amigdala:** comportamento emozionale
- **Locus ceruleus:** centro del piacere
- **Nucleo solitario:** influenza sull'input vagale al bulbo
- **Area postrema:** nausea, vomito, depressione centro respiratorio
- **Intestino:** costipazione

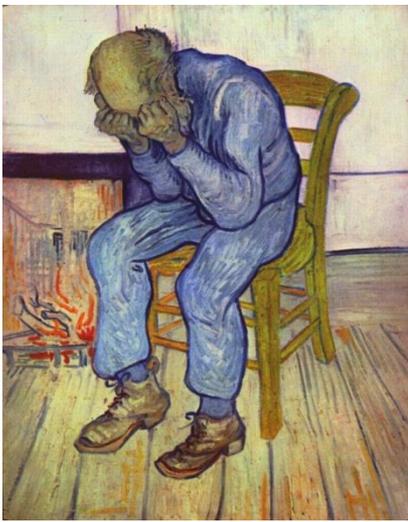
Morfina: profilo farmacologico

Effetti sul SNC

- **Analgesia**
- Euforia e disforia (malessere psicologico), sedazione
- Depressione Respiratoria
- Depressione dei riflessi della tosse
- Nausea e Vomito
- Dipendenza Fisica e Psicologica
- Miosi (costrizione della pupilla)

Effetti Periferici

- Costipazione (riduzione della motilità intestinale)
- Spasmi della vie biliari
- Stimoli e difficoltà della minzione
- Stimolazione del rilascio di istamina: vasodilatazione, broncocostrizione, arrossamento e prurito



Tolleranza e Dipendenza

Si instaurano fin dalla prima somministrazione di un farmaco oppioide

Tolleranza



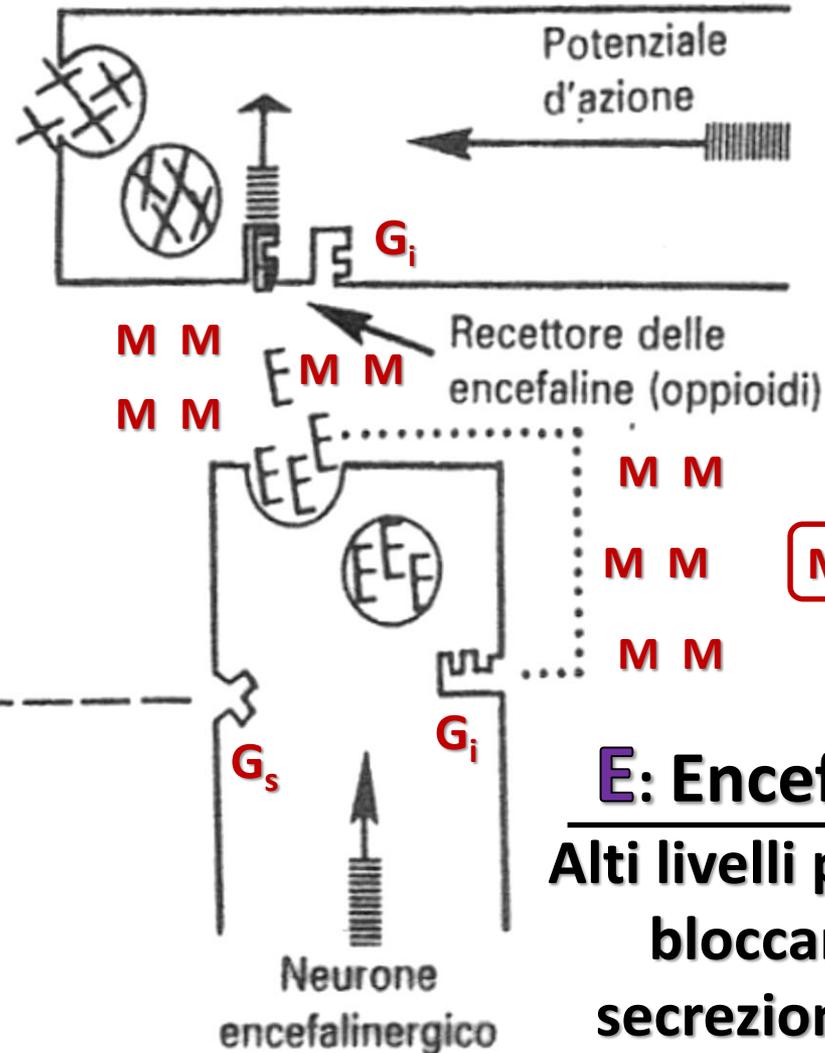
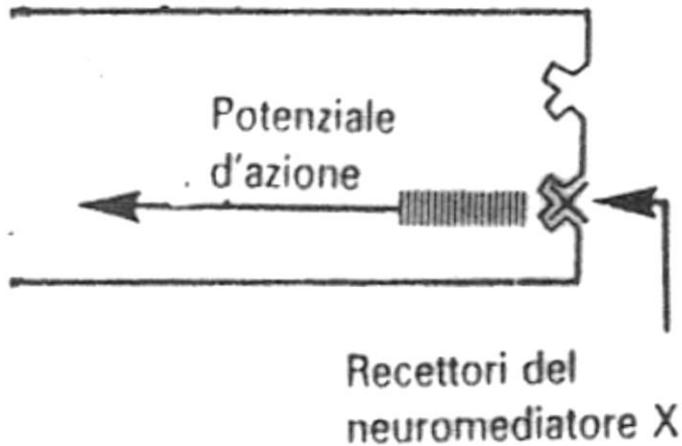
Richiesta di una dose maggiore per produrre lo stesso effetto

**Dipendenza
Fisica /Psichica**



Sindrome di astinenza a sospensione improvvisa: sintomi di malessere fisico e psichico

Morfina : Tolleranza e Dipendenza

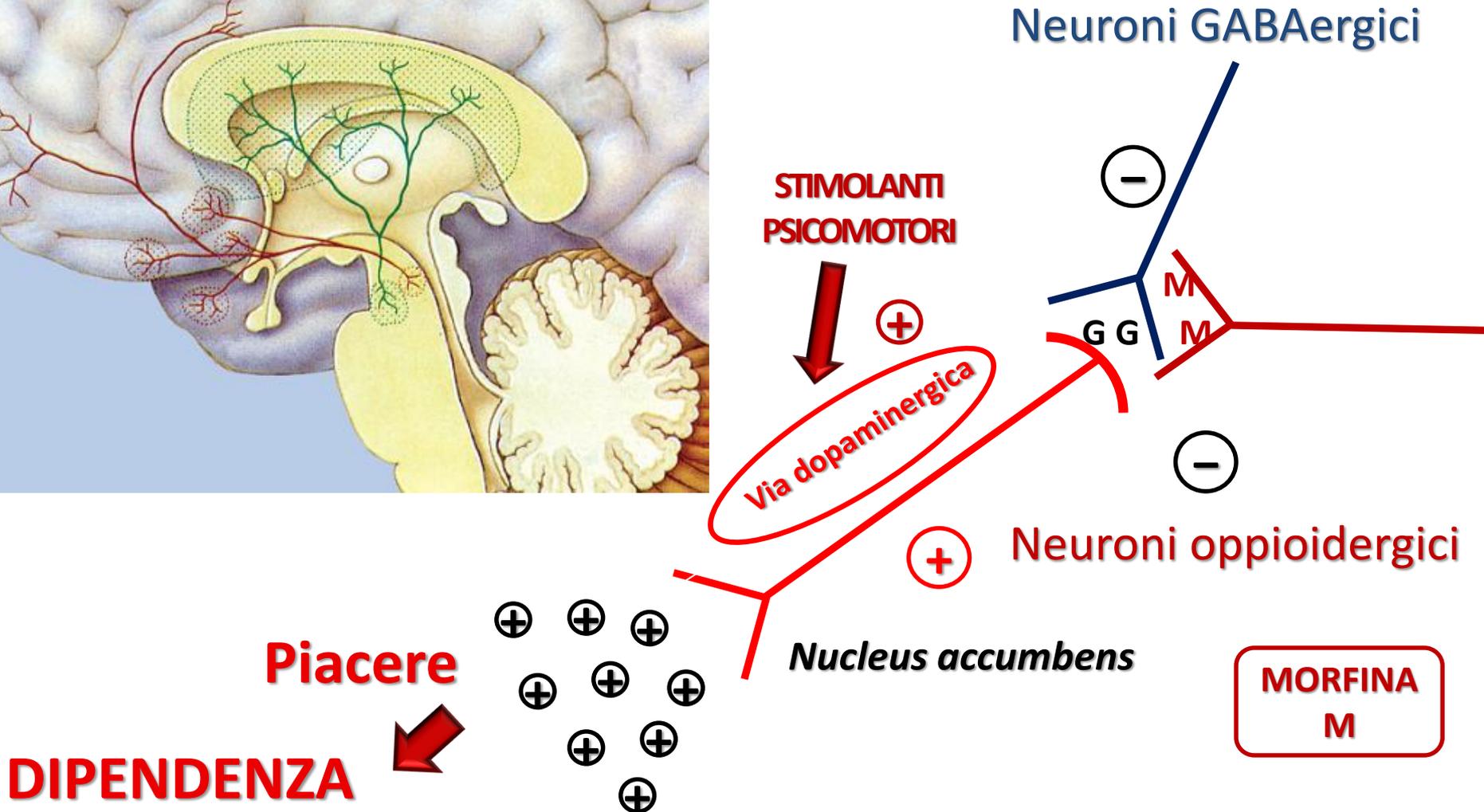
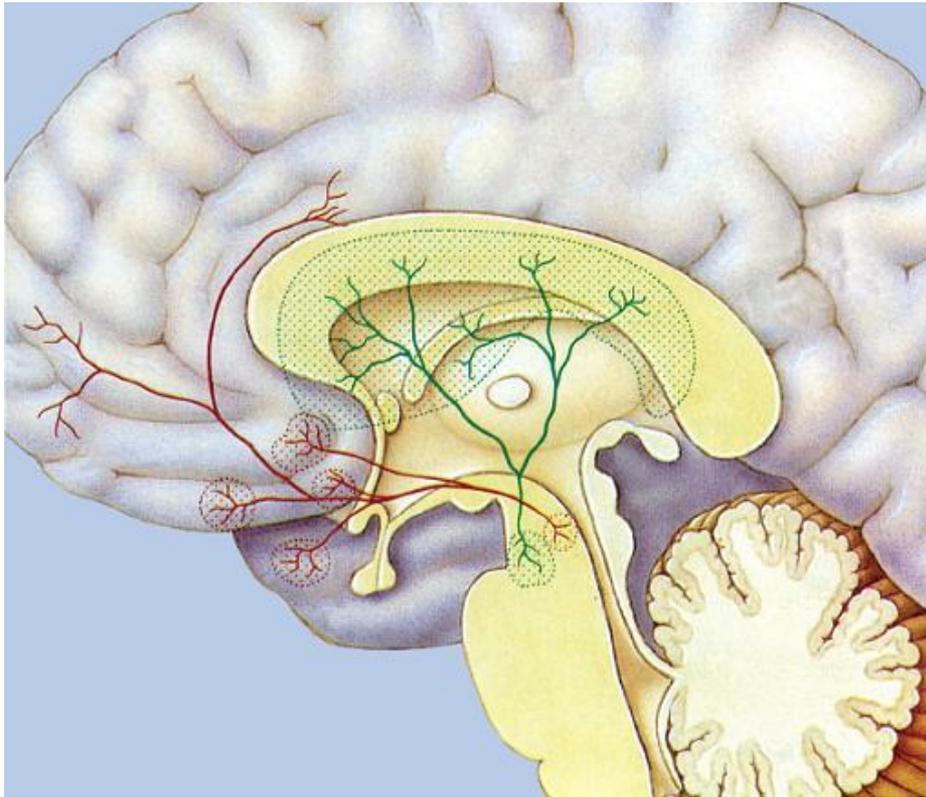


X: Neuromediatore

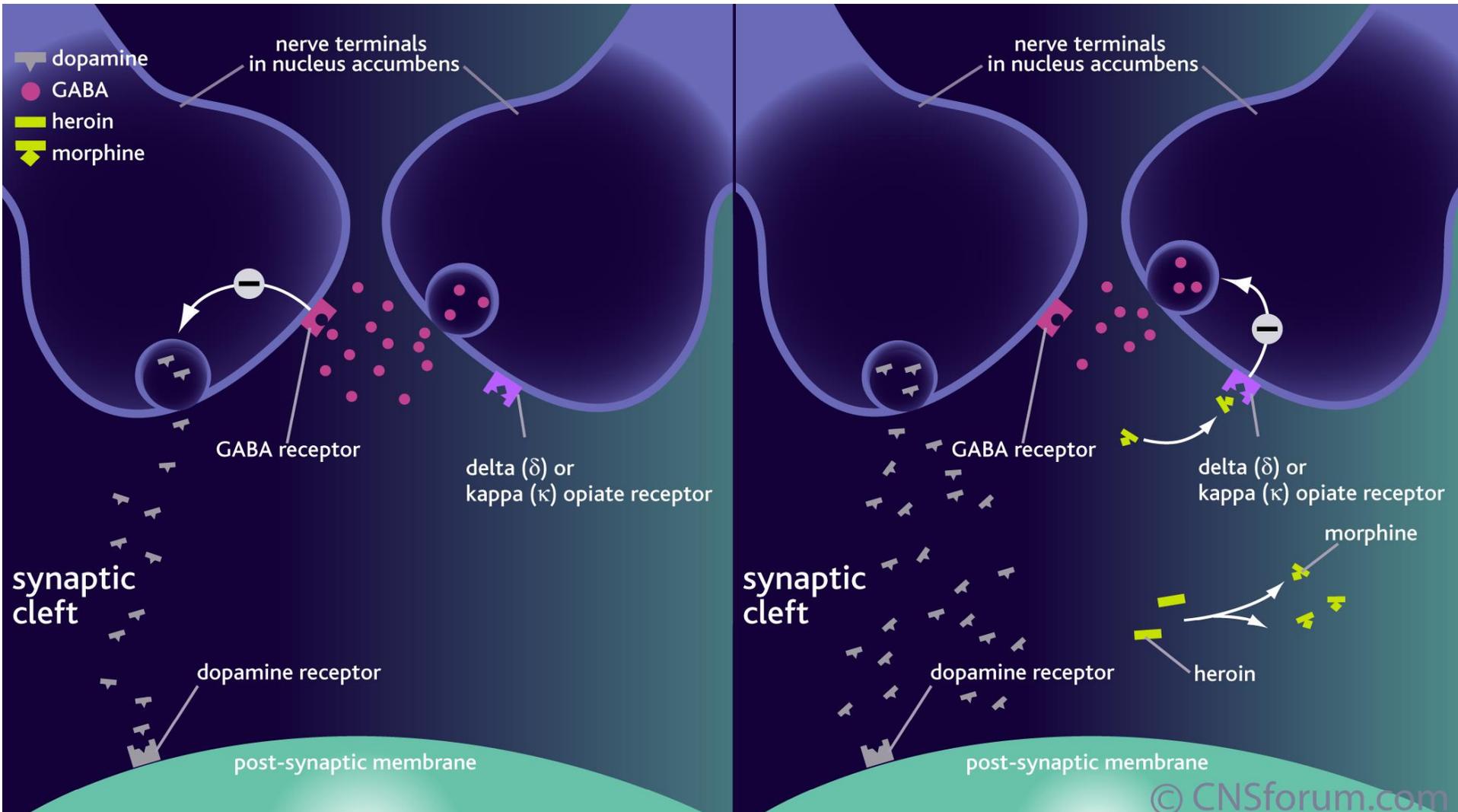
- Bassi livelli possono ridurre la secrezione di "E" e sensibilizzare il neurone post-sinaptico
- Alti livelli inducono la secrezione di E riducendo il potenziale post-sinaptico

E: Encefaline
Alti livelli possono bloccare la secrezione di E

Circuito della gratificazione



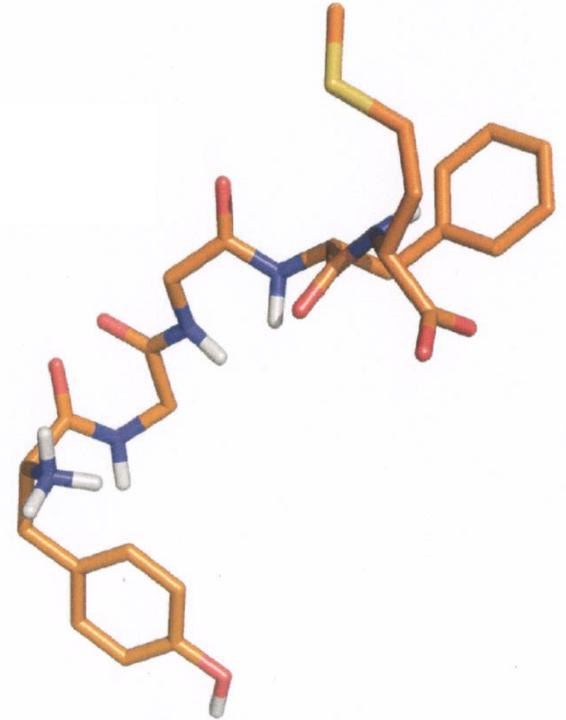
Circuito della gratificazione



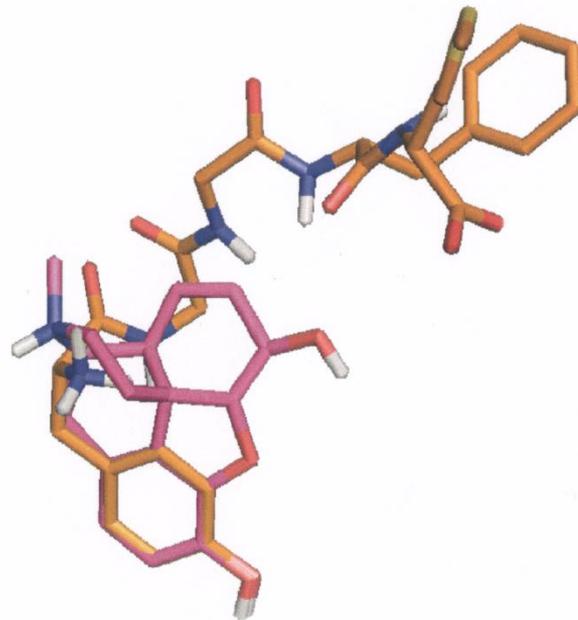
Morfina & Met-Encefalina



MORFINA



MET-ENCEFALINA



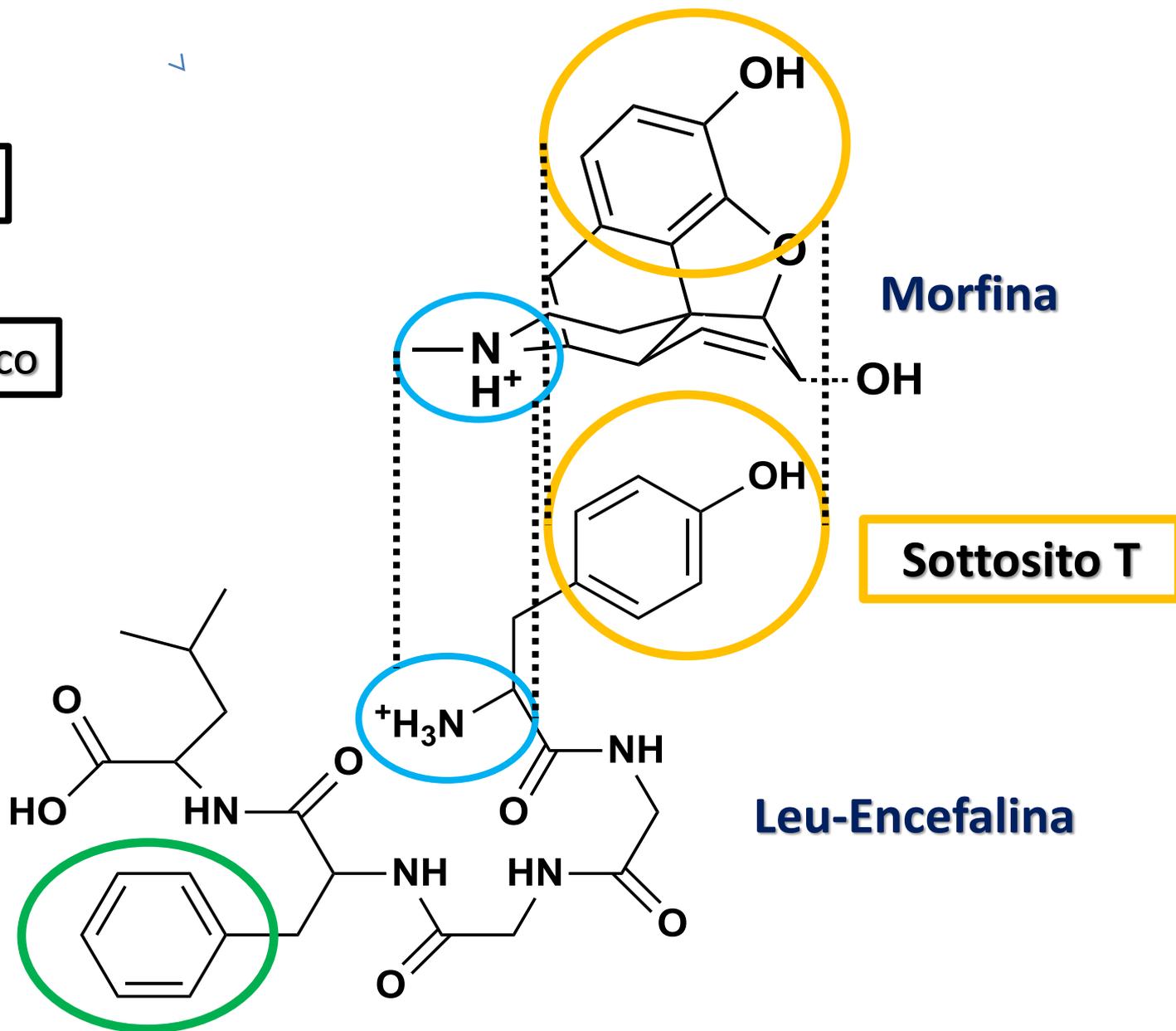
Morfina/recettore μ : modello di interazione



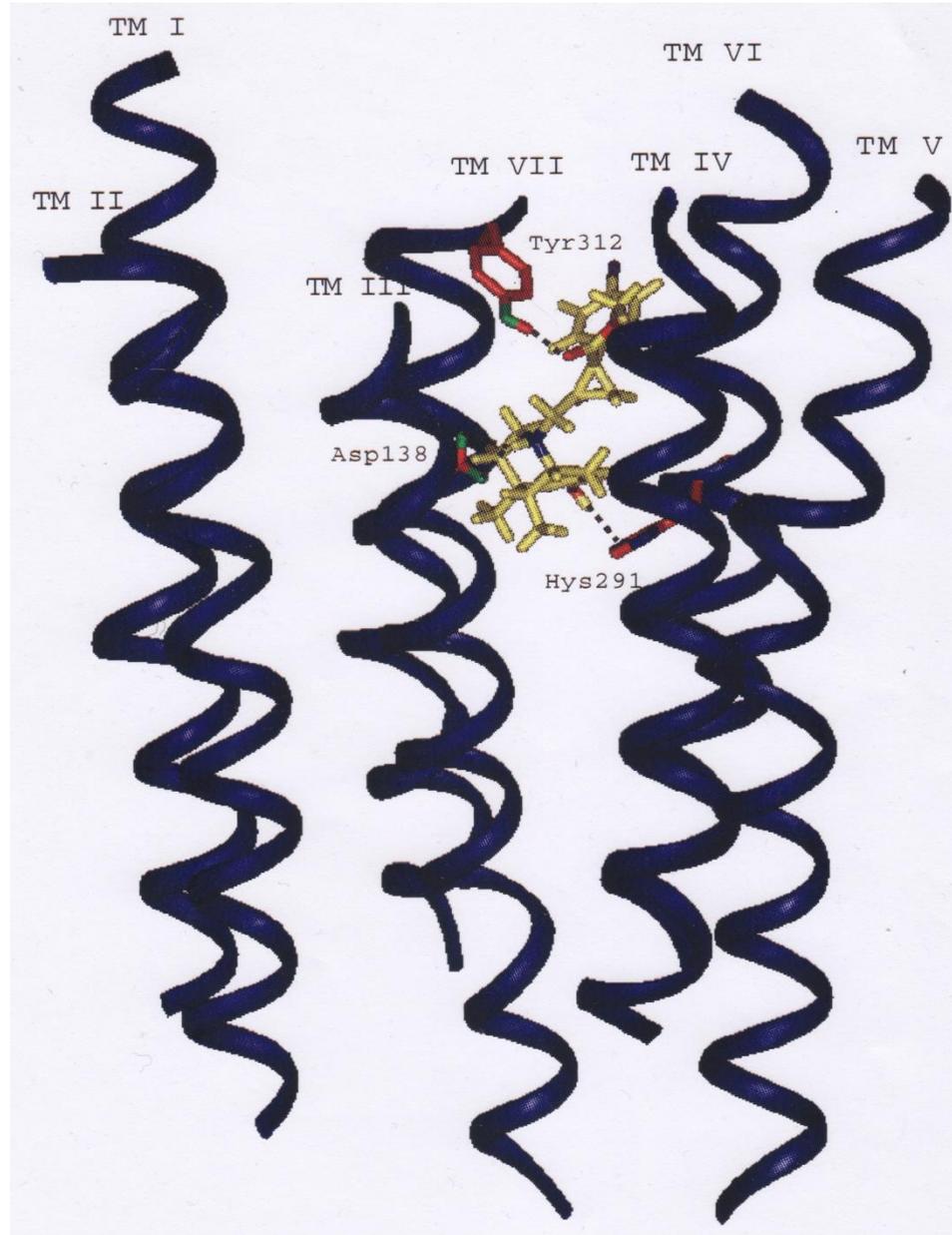
Siti lipofili



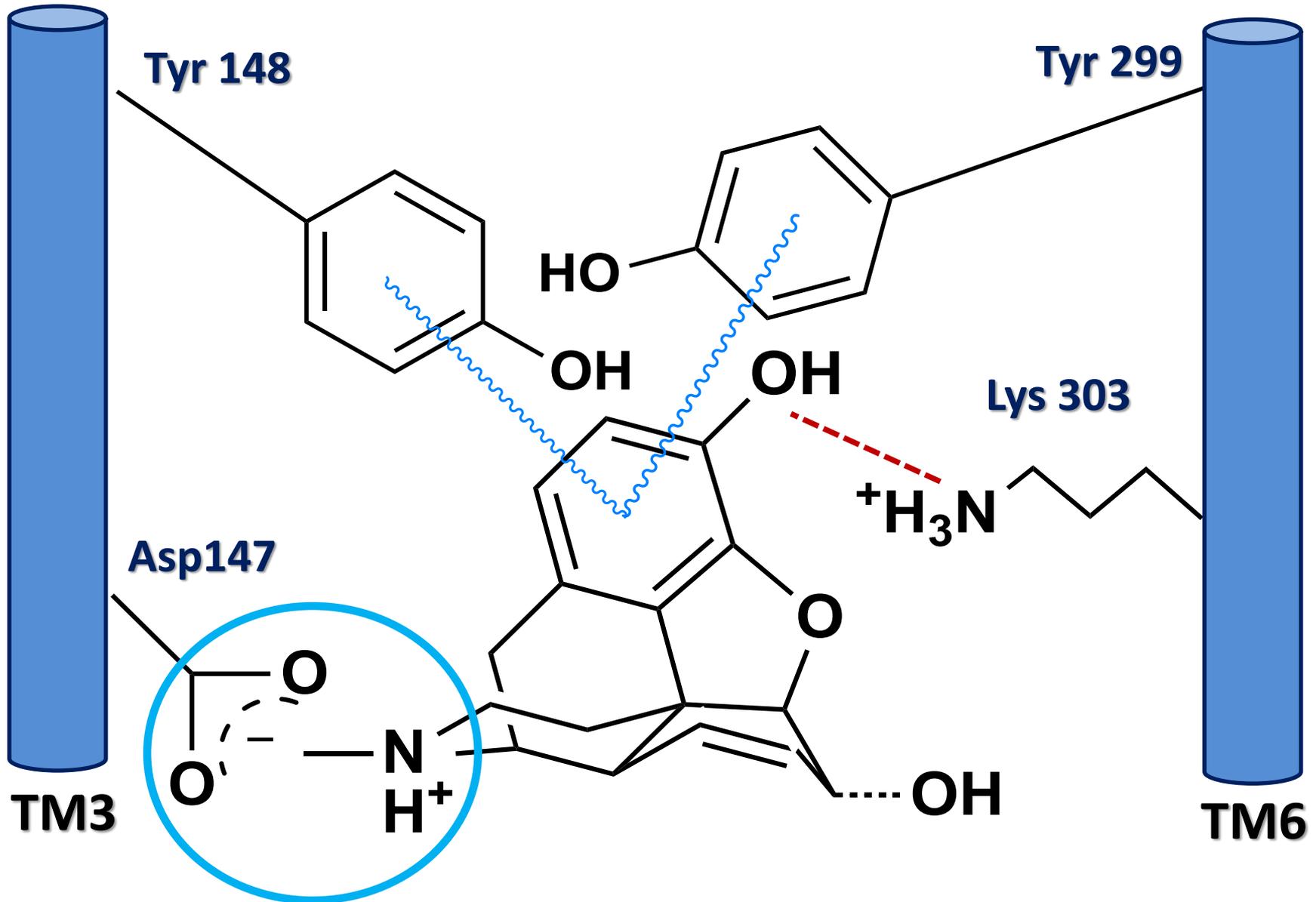
Sito anionico



Met-Encefalina/recettore μ : modello di interazione



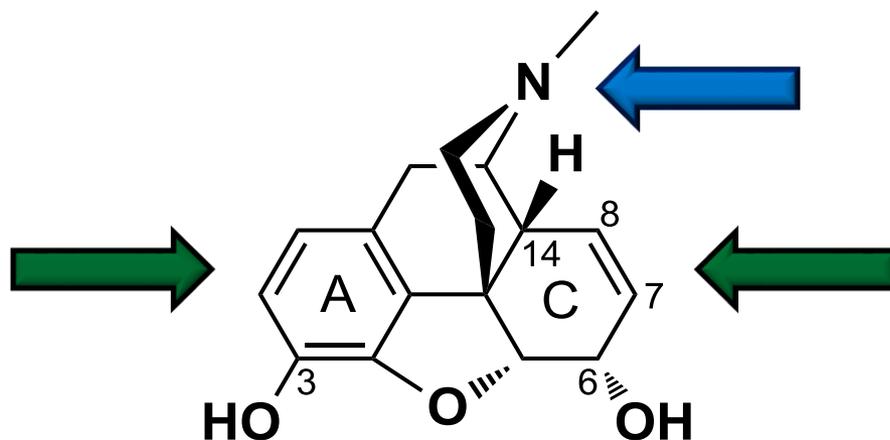
Morfina/recettore μ : modello di interazione



Morfina: Relazioni Struttura-Attività

Modifiche su anelli A e C

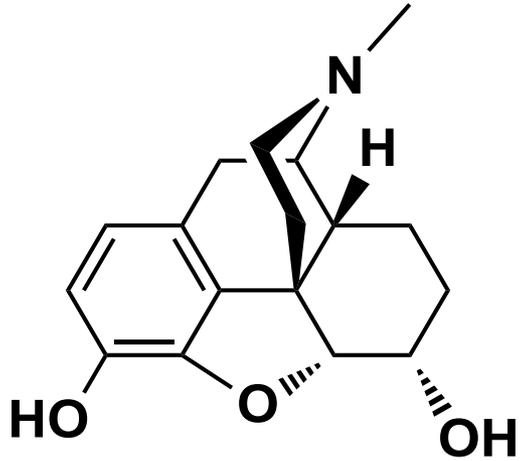
Sostituzioni	Attività (agonista)
-H in 3	Diminuzione (10 volte)
-OCH ₃ in 3	Diminuzione
-OCOCH ₃ in 3	Diminuzione
-H in 6	Aumento
-OCH ₃ in 6	Aumento
-OCOCH ₃ in 6	Aumento
-C=O in 6	Diminuzione
7,8-diidro	Aumento
-C=O in 6 7,8-diidro	Aumento
14β-OH	Aumento



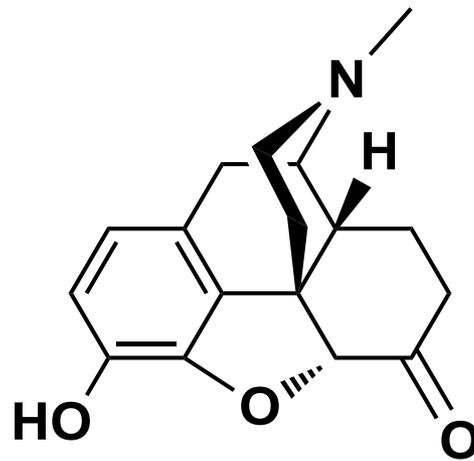
Modifiche sul sostituito su N

N-sostituzioni	Attività (agonista)
-H	Diminuzione
-CH ₂ -CH ₃	Diminuzione
-CH ₂ -CH=CH ₂	Agonista/Antagonista
-CH ₂ - 	Antagonista
-(CH ₂) ₅ -CH ₃	Aumento
-CH ₂ -CH ₂ -Ph	Aumento (10 volte)

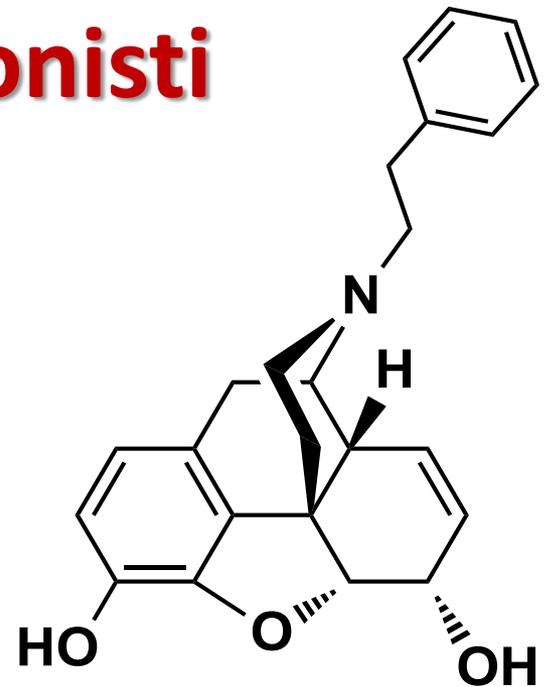
Derivati della morfina: agonisti



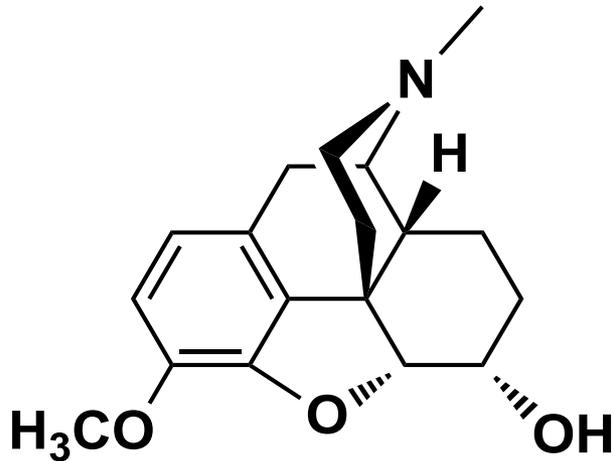
Diidromorfina



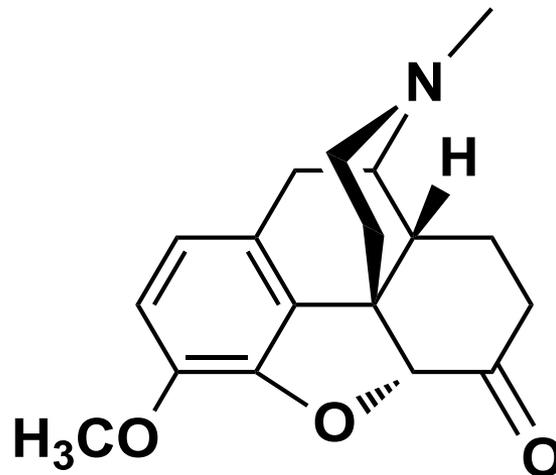
**Idromorfone
(Diidromorfinone)**



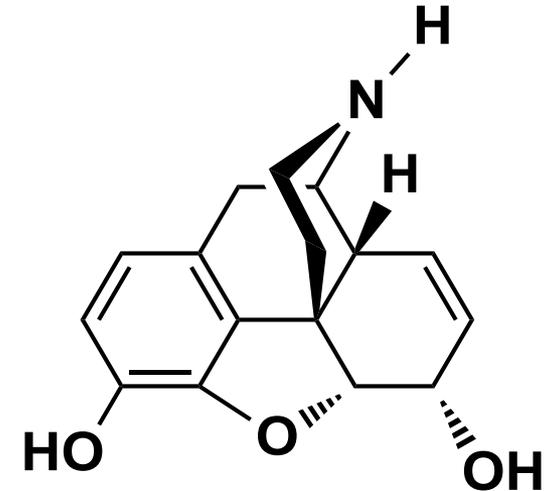
N-feniletilmorfina



Diidrocodeina



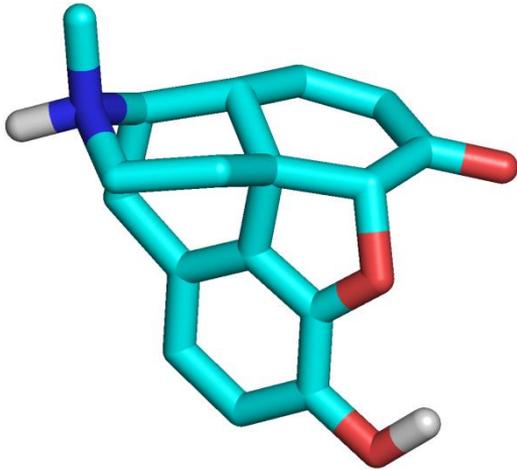
Idrocodone



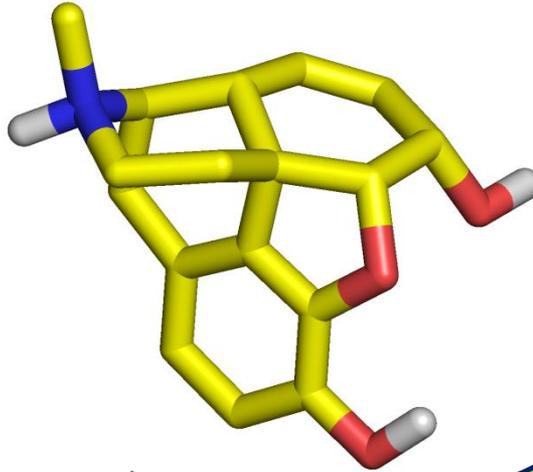
Normorfina

Agonisti oppioidi: strutture 3D

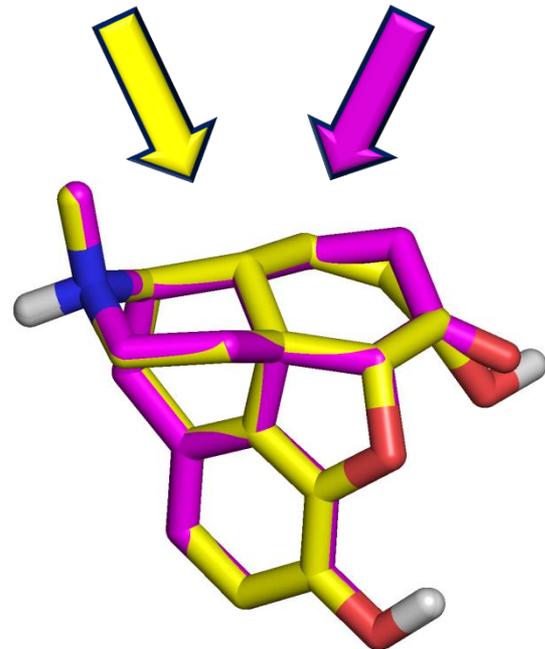
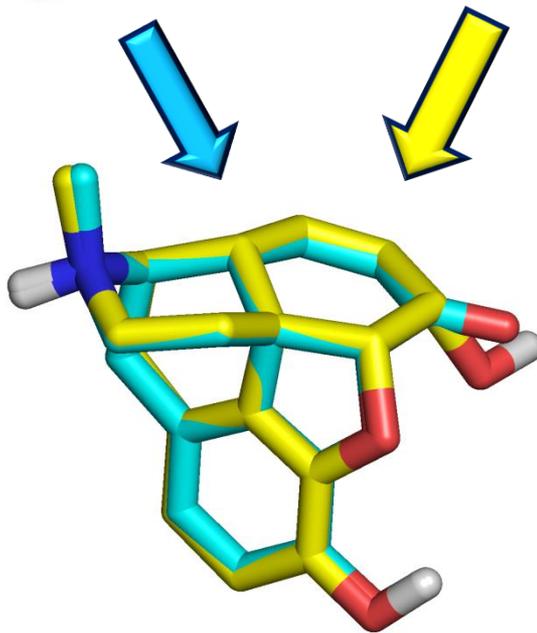
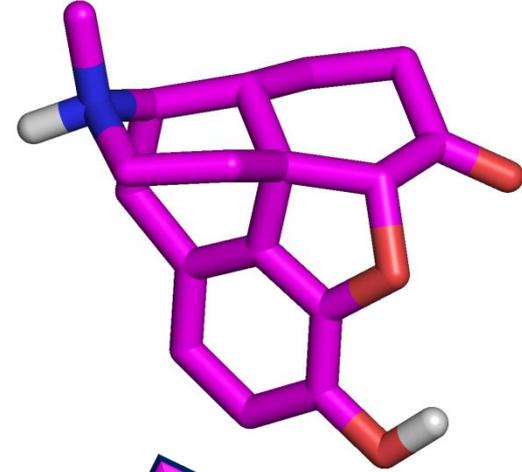
MORFINONE



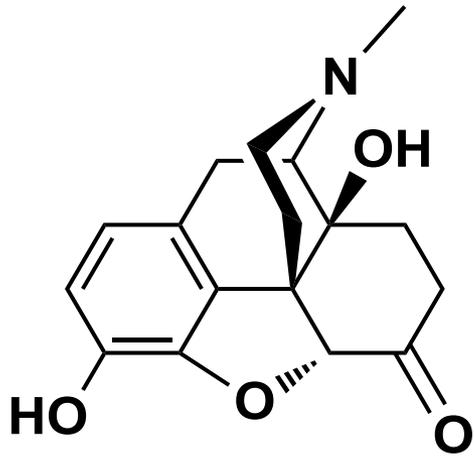
MORFINA



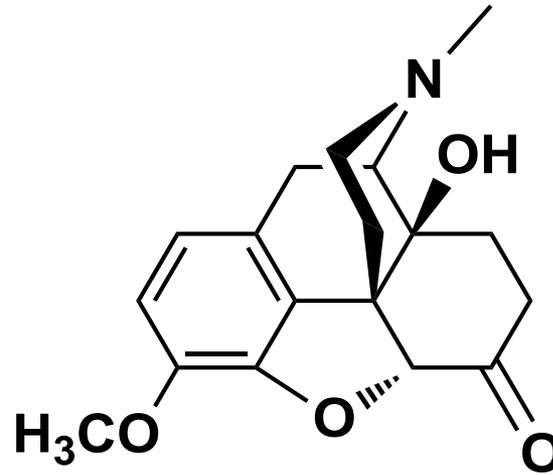
DIIDROMORFINONE



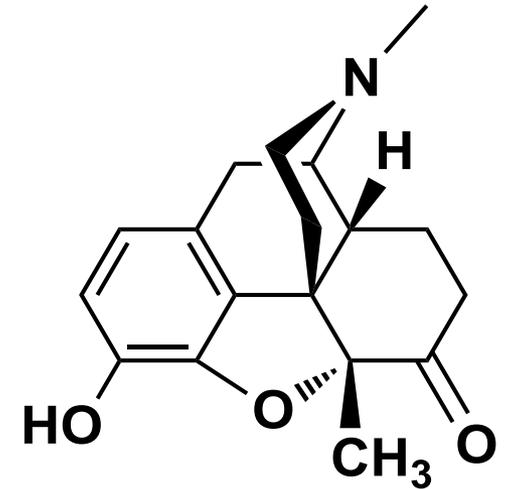
Derivati della morfina: agonisti



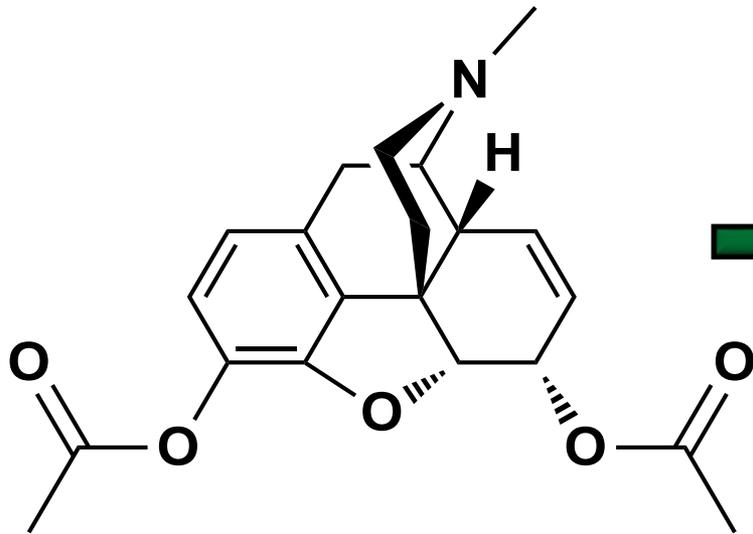
Oximorfone



Oxycodone



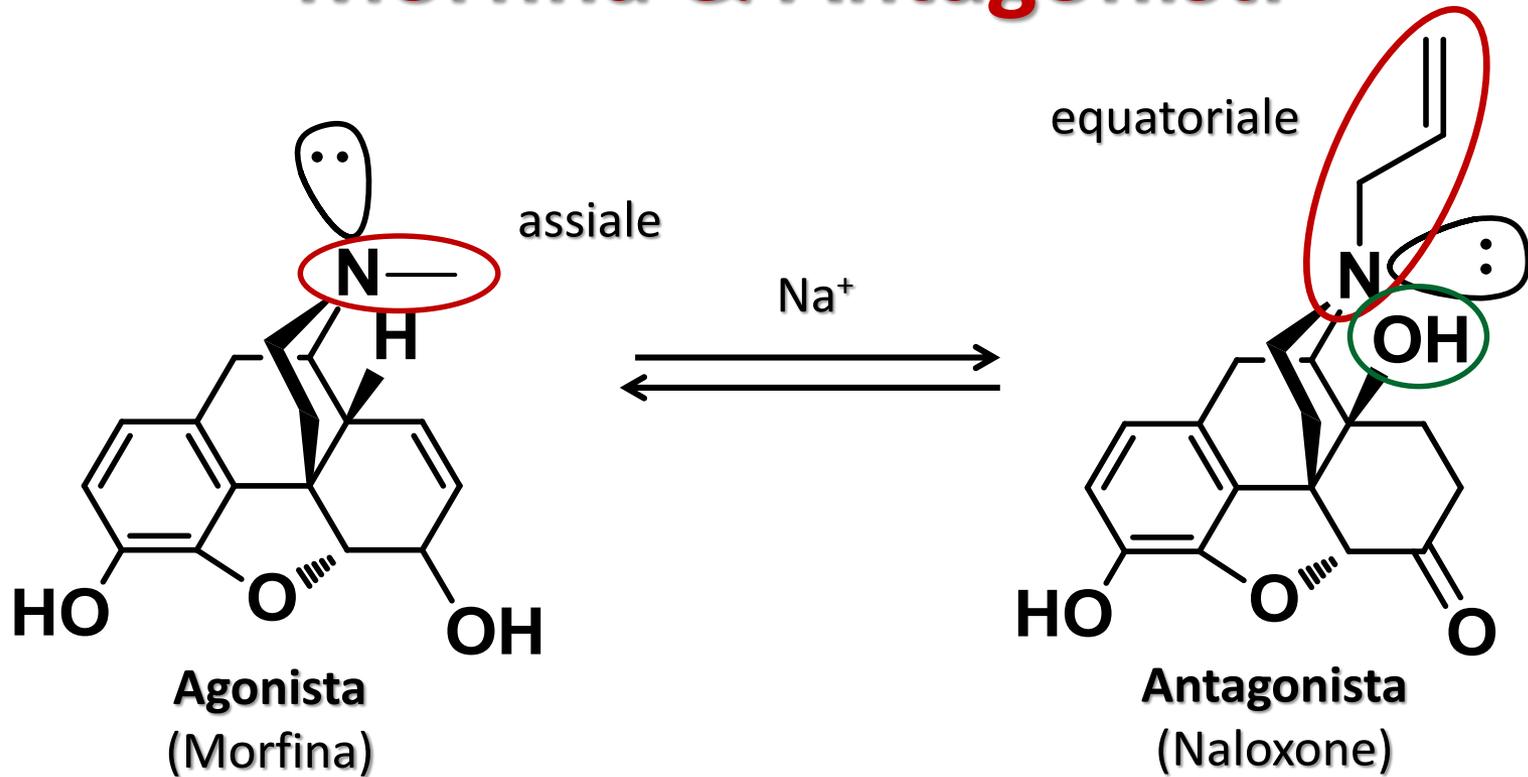
Metopone



Eroina

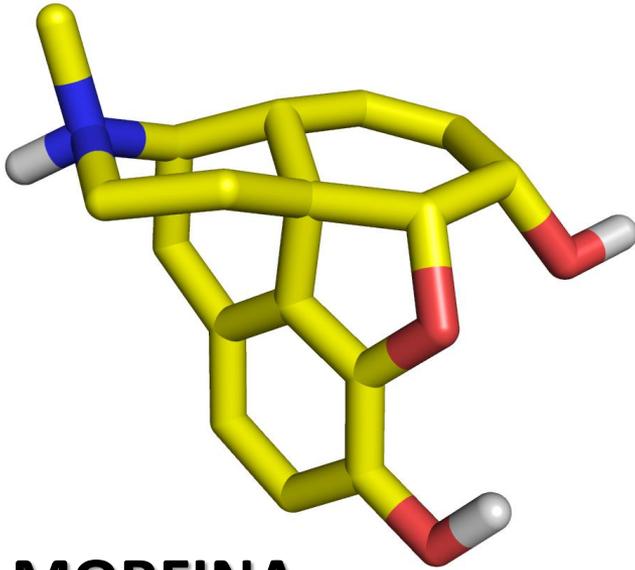
- 3,6-diacetilmorfina
- **Potentissimo μ -agonista: 500 volte più potente della morfina**
- Sostanza stupefacente

Morfina & Antagonisti

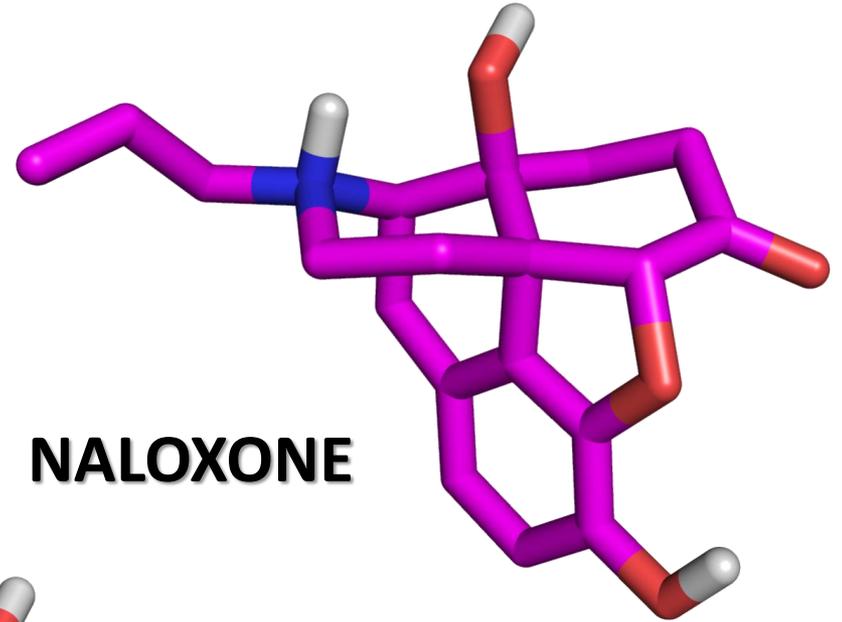


- Sostituenti ingombranti e/o conformazionalmente costretti si dispongono obbligatoriamente in configurazione **equatoriale**
- Il farmaco si accomoda nel recettore senza attivarlo → **ANTAGONISTA**
- Il **14β-OH** aumenta notevolmente l' affinità recettoriale

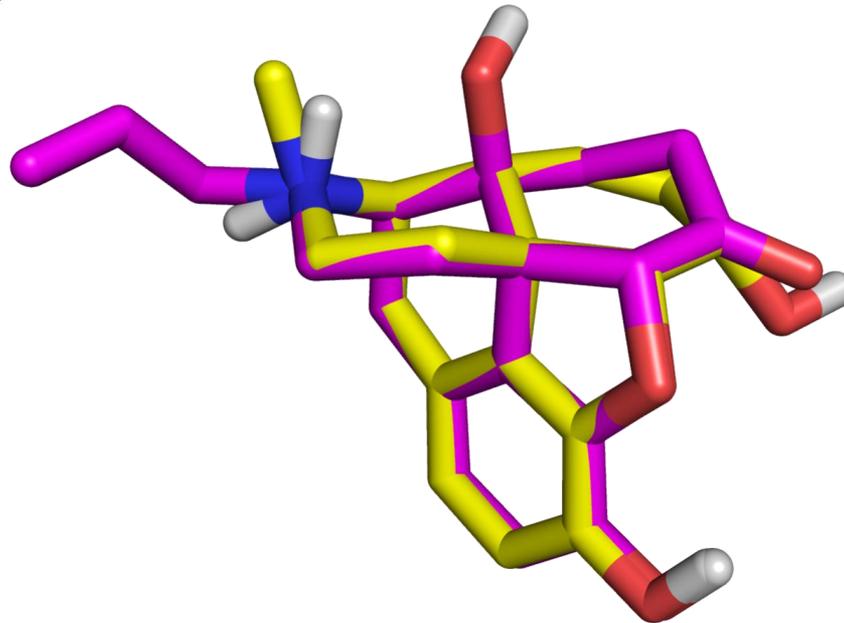
Morfina e Nalossone: strutture 3D



MORFINA

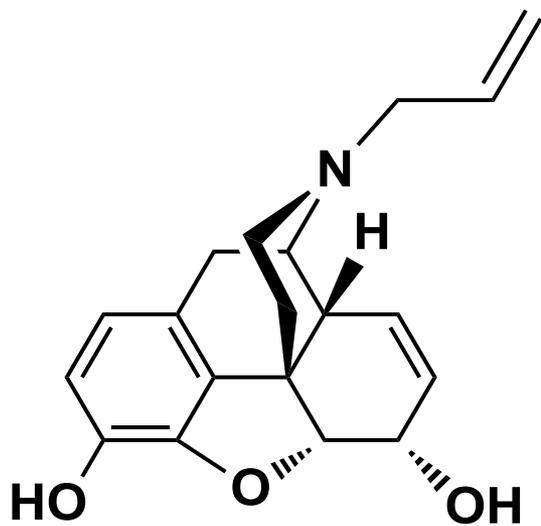
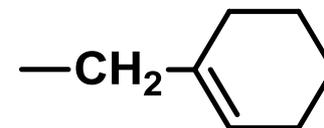
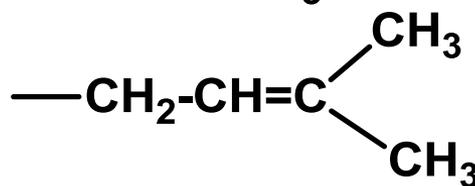
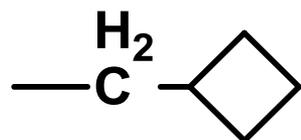
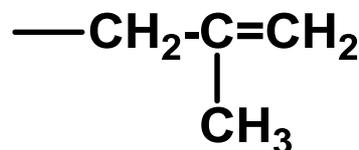
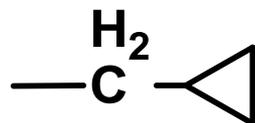
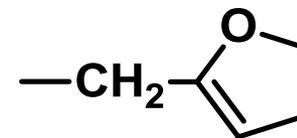


NALOXONE



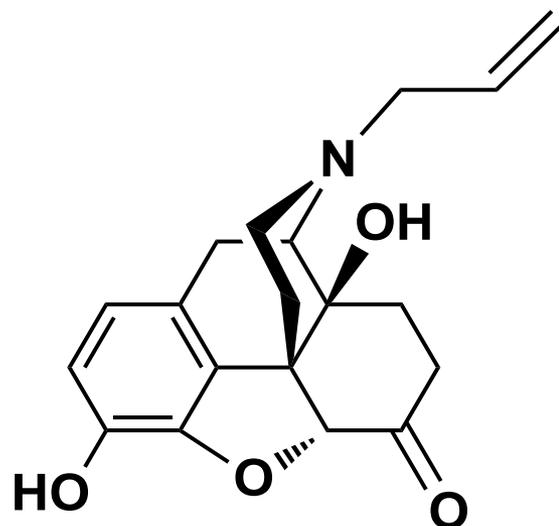
Antagonisti Morfina

Sostituzioni
sull'azoto



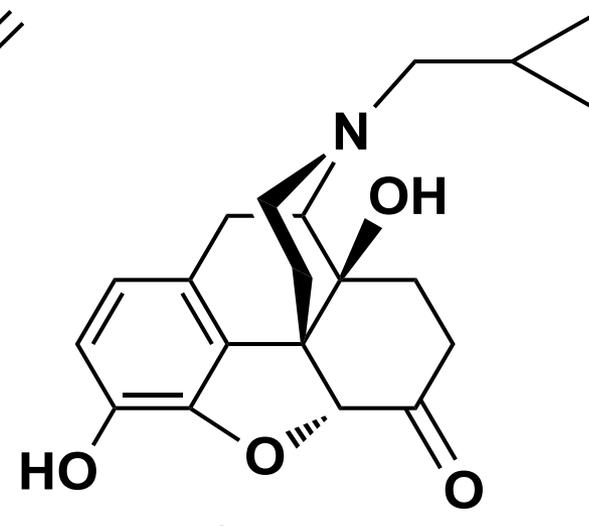
Nalorfina

(Agonista/Antagonista misto)



Naloxone

(Antagonista Puro)

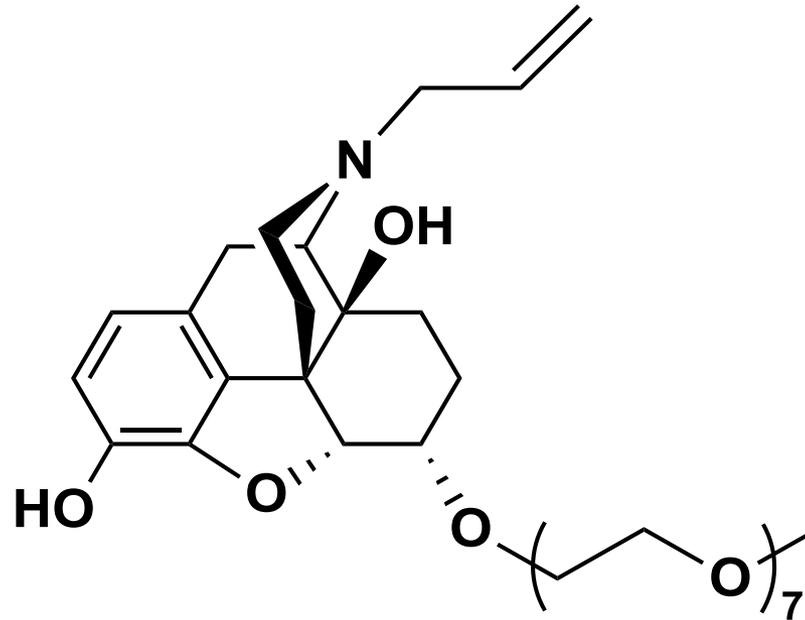


Naltrexone

(Antagonista Puro)

Antagonisti Morfina

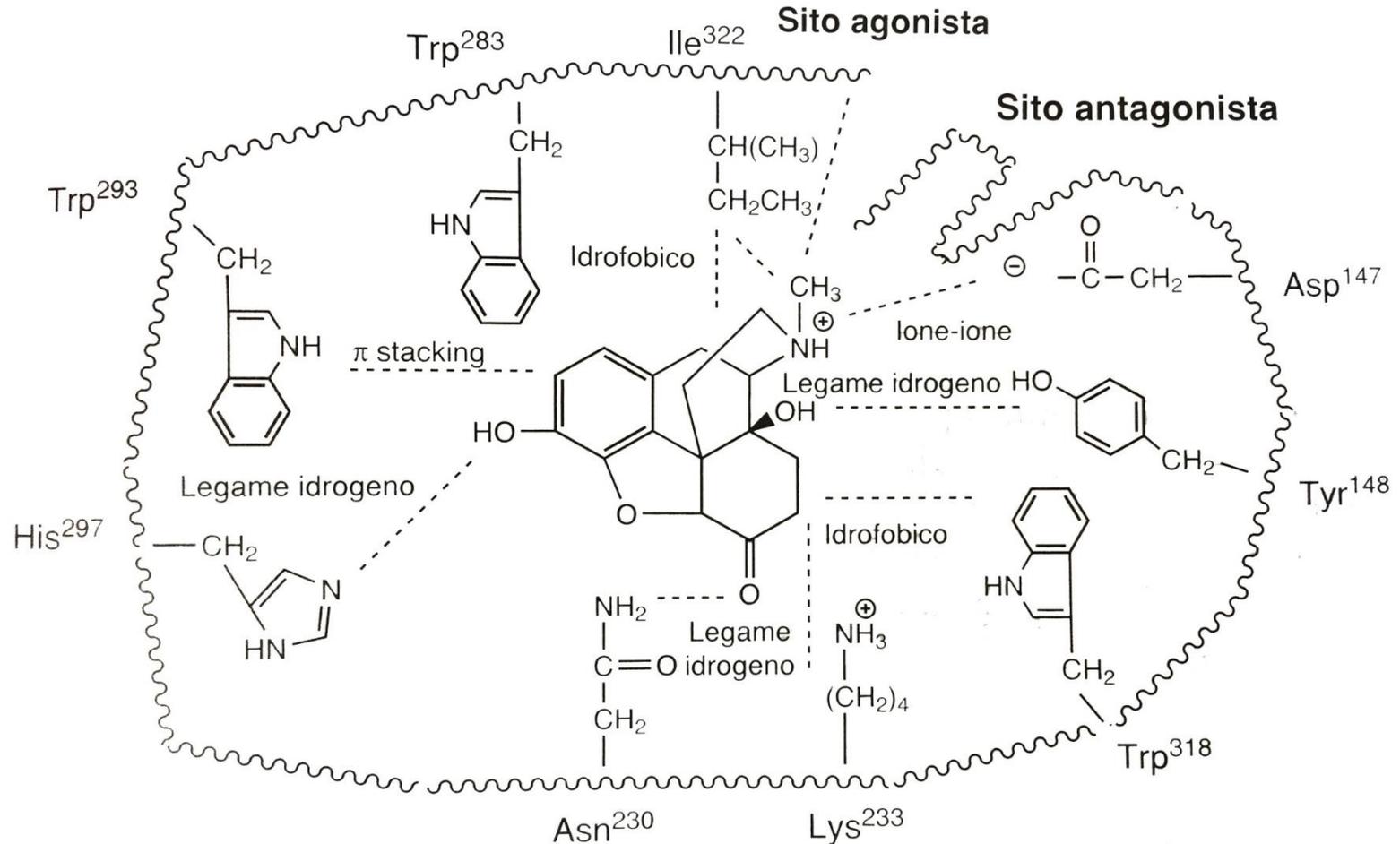
Naloxegol
(Antagonista Puro)



- Derivato del Naloxone ottenuto per riduzione e PEGilazione del sostituente in posizione 6
- Scarsamente assorbito a livello intestinale
- **Non attraversa la BBB**
- Utilizzato per il trattamento della costipazione indotta da oppioidi

Agonisti Morfina

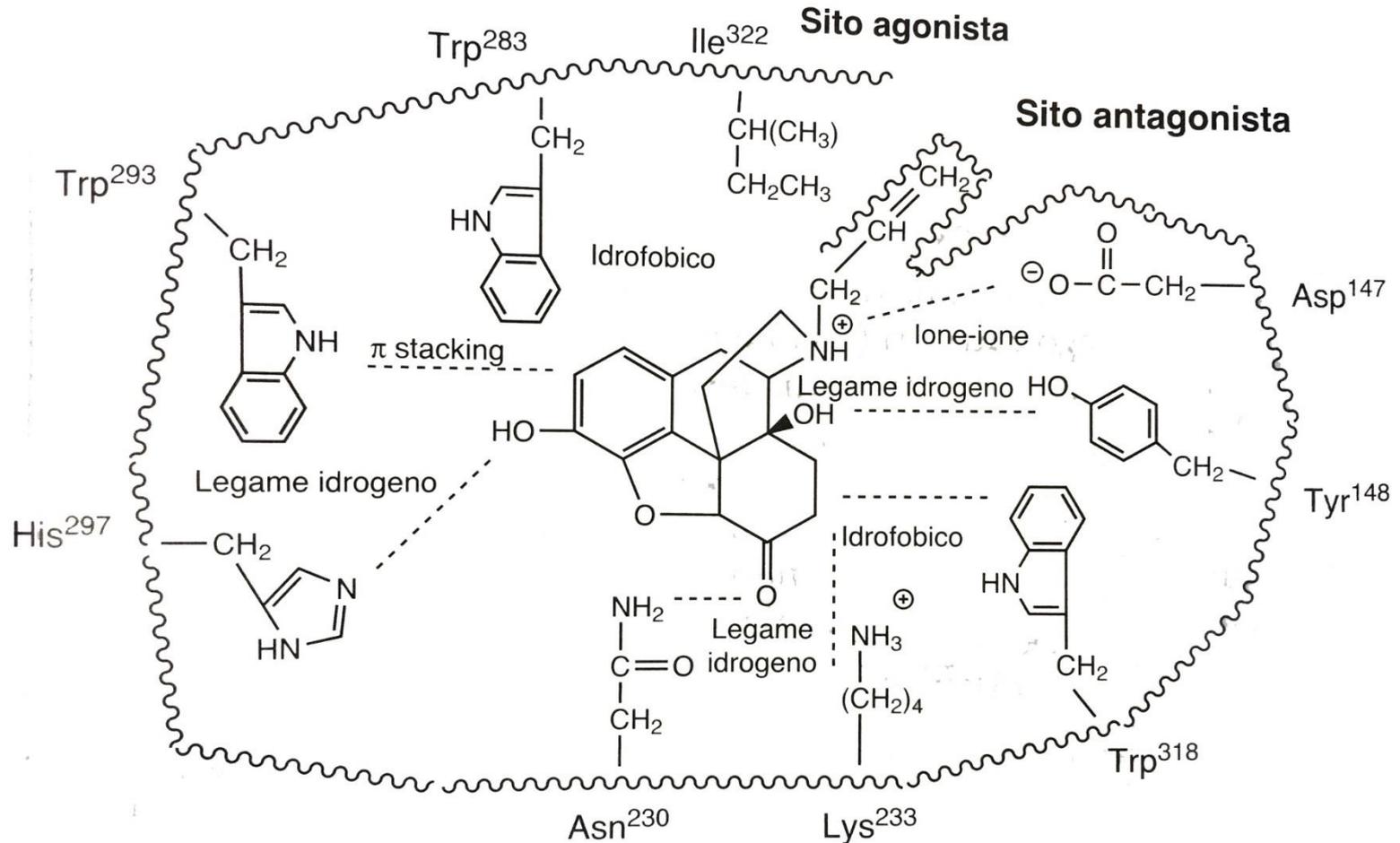
Modalità di legame



Interazioni recettore μ-ossimorfone

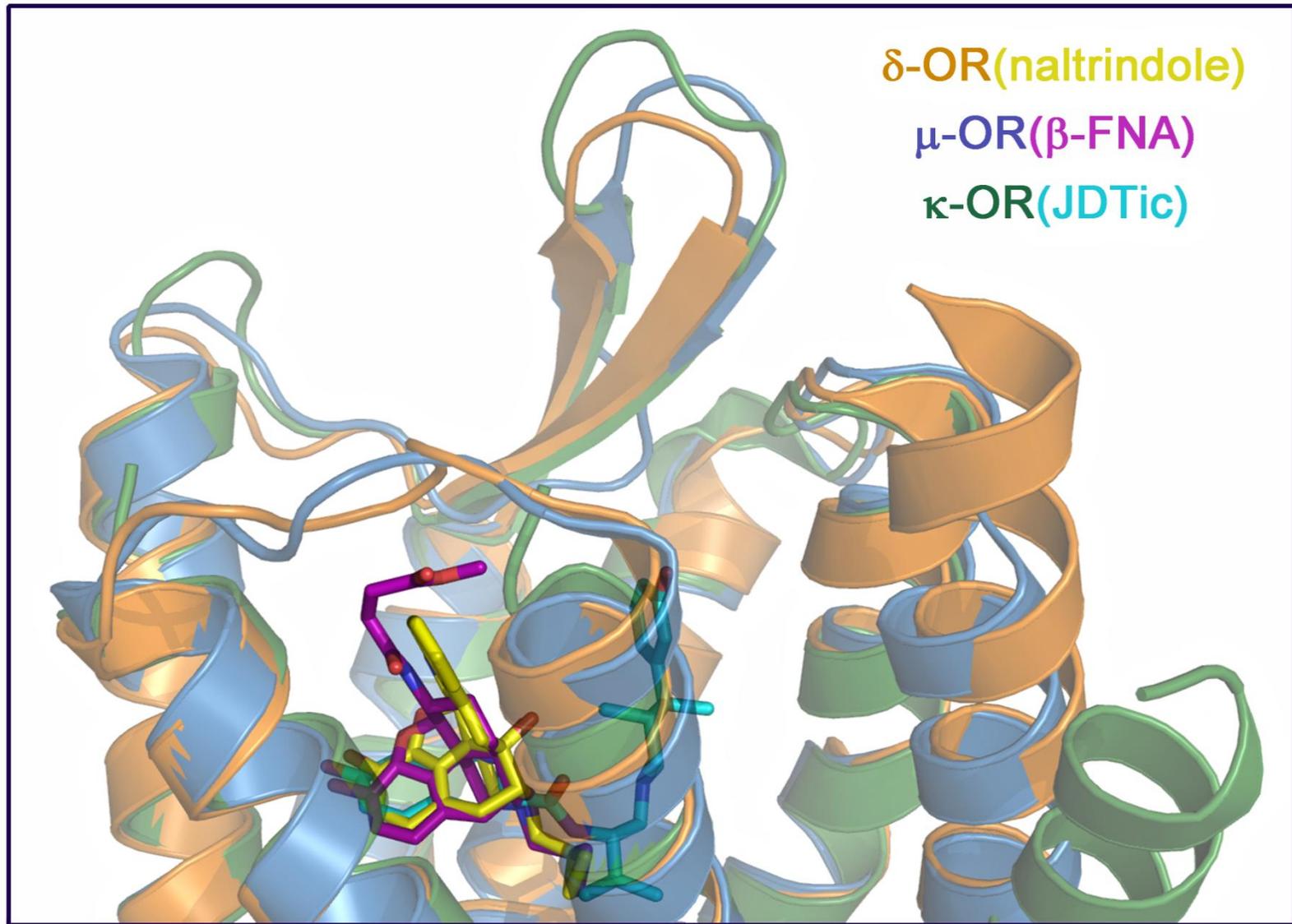
Antagonisti Morfina

Modalità di legame

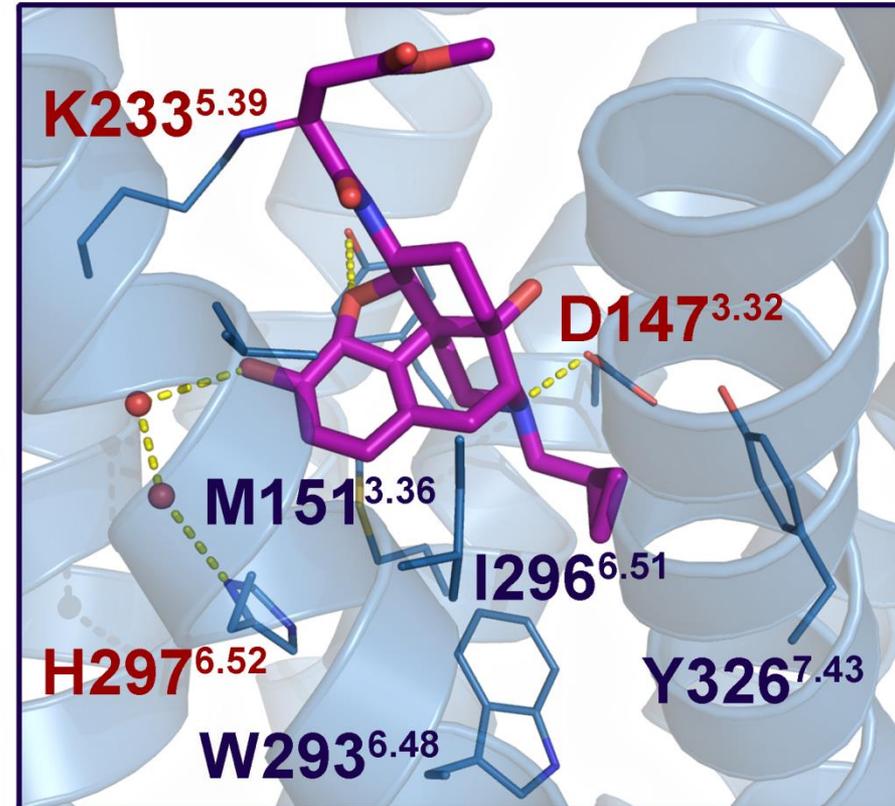
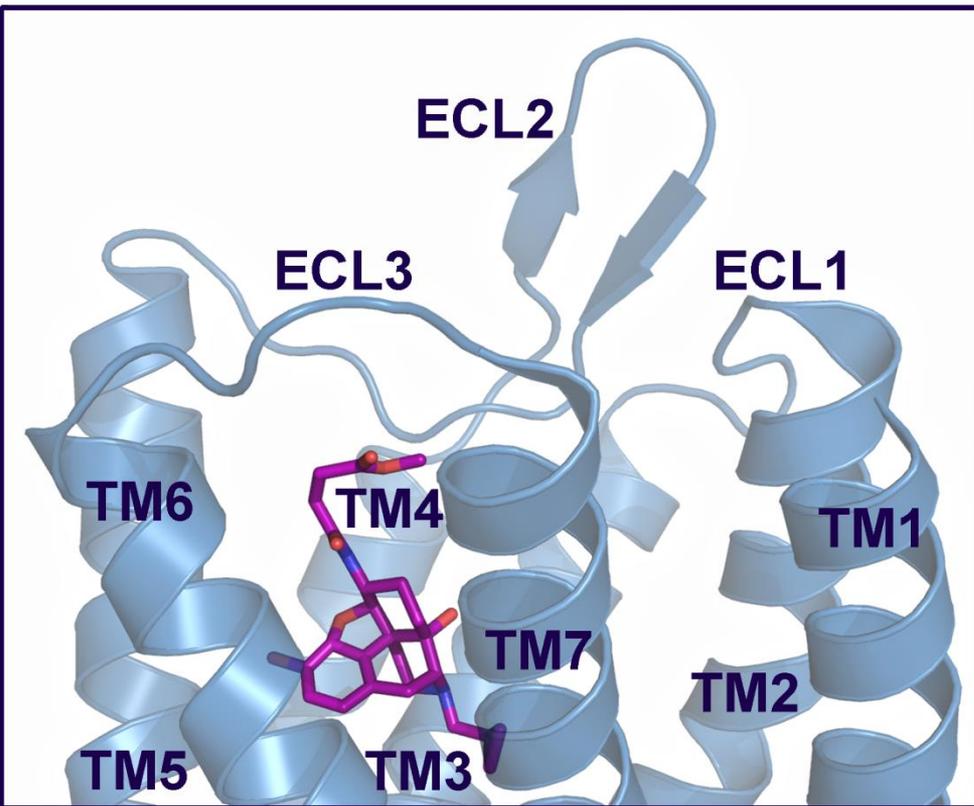


Interazione recettore μ -naloxone

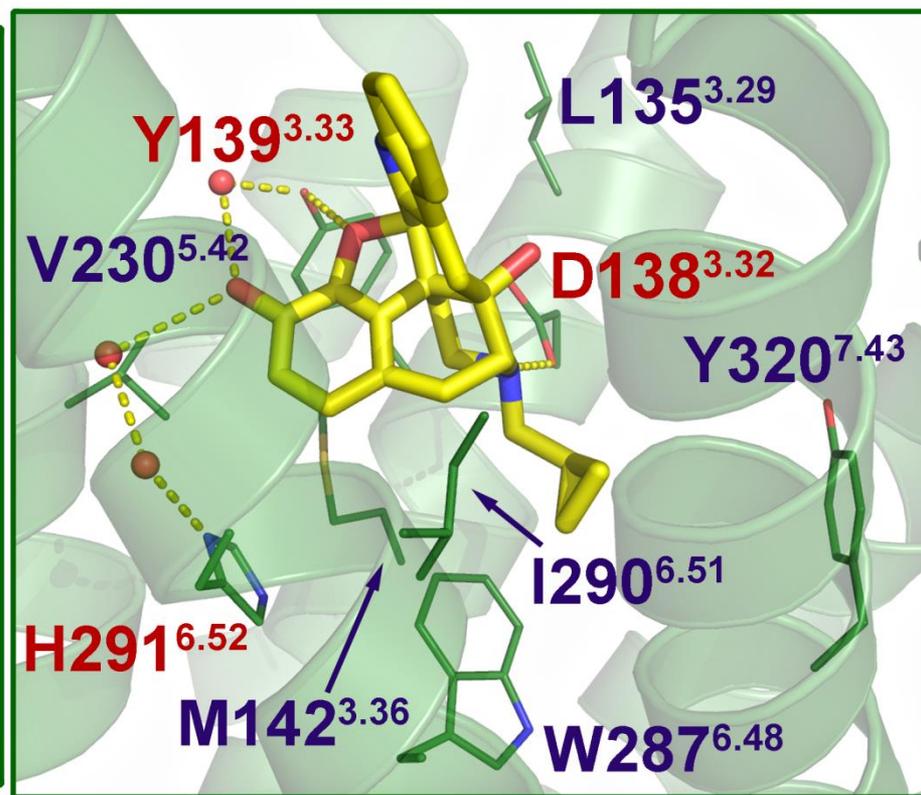
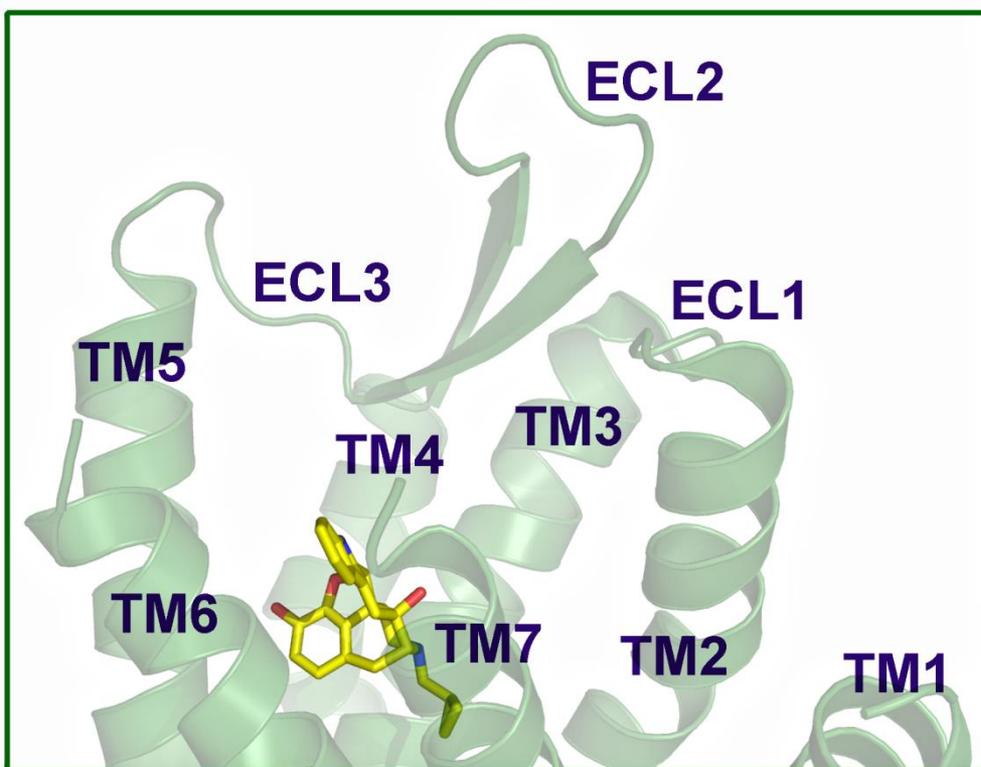
Sovrapposizione dei recettori oppioidi in complesso con antagonisti



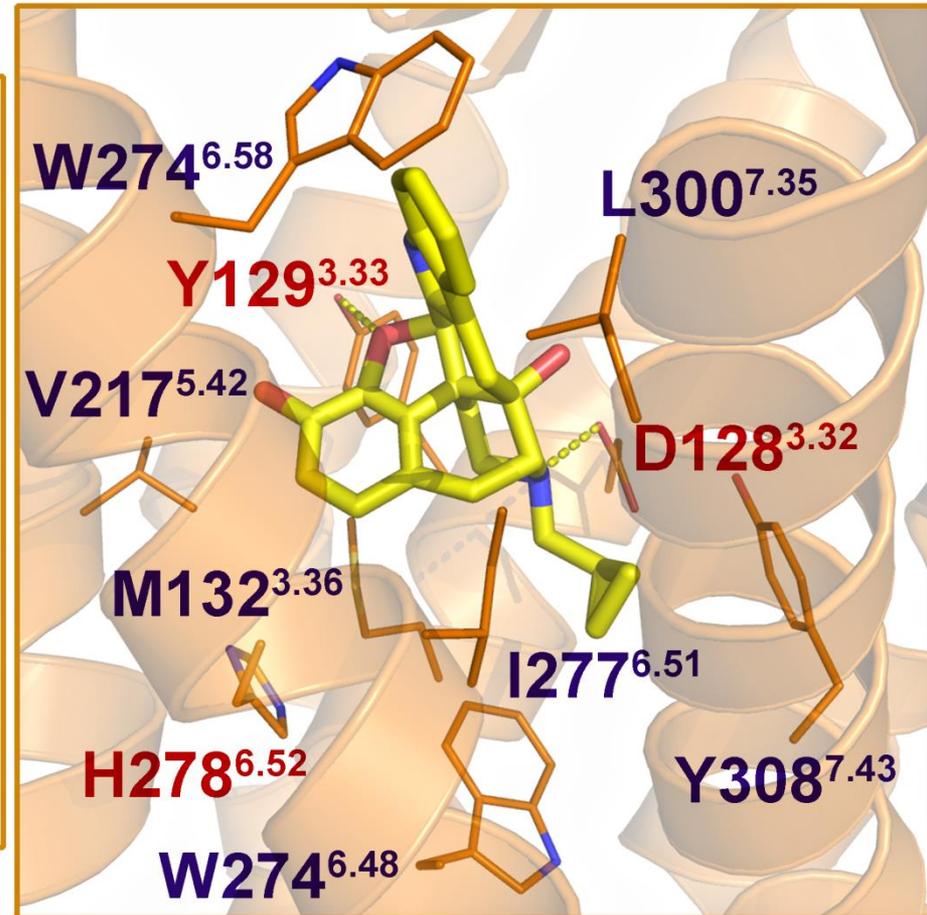
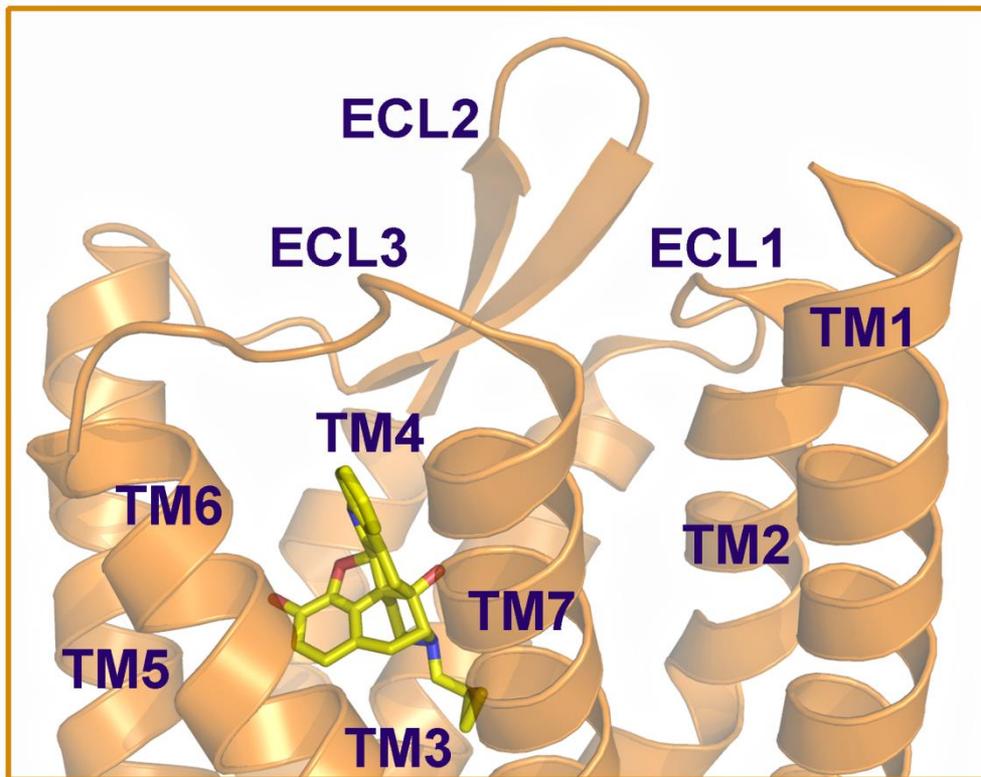
Struttura del recettore degli oppioidi μ in complesso con il morfinano β -FNA



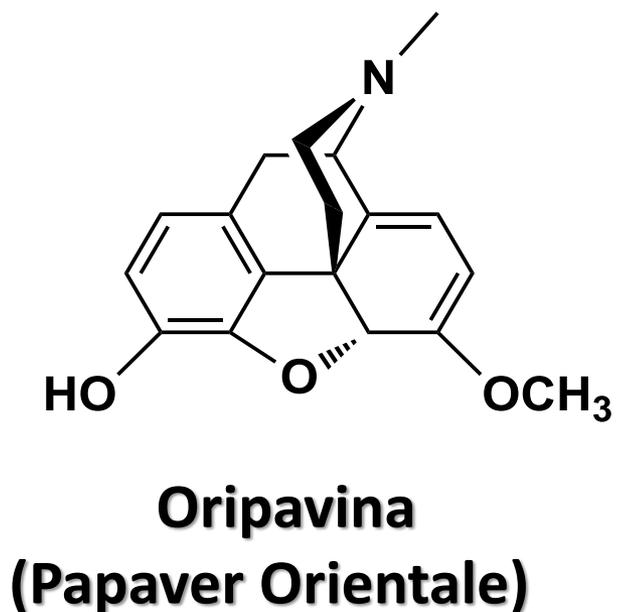
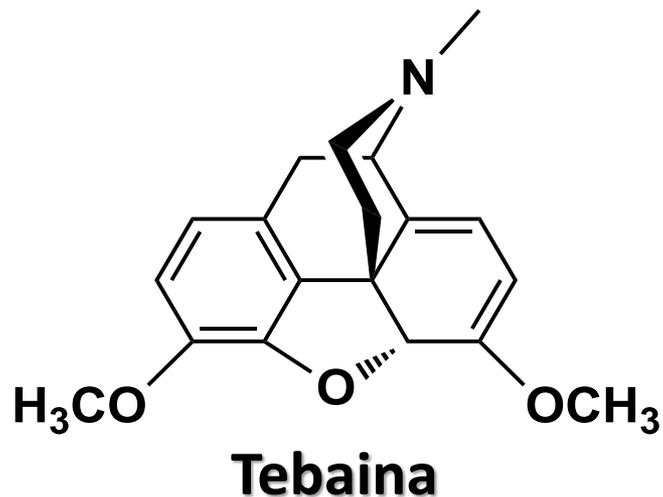
Struttura del recettore degli oppioidi κ in complesso con il naltrindolo



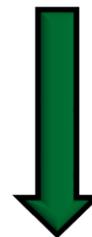
Struttura del recettore degli oppioidi δ in complesso con il natrindolo



Derivati Oripavinici



La reazione della **TEBAINA** con **dienofili** porta alle **6,14-endoeteno-tetraidrotebaine** o derivati della **ORIPAVINA**.



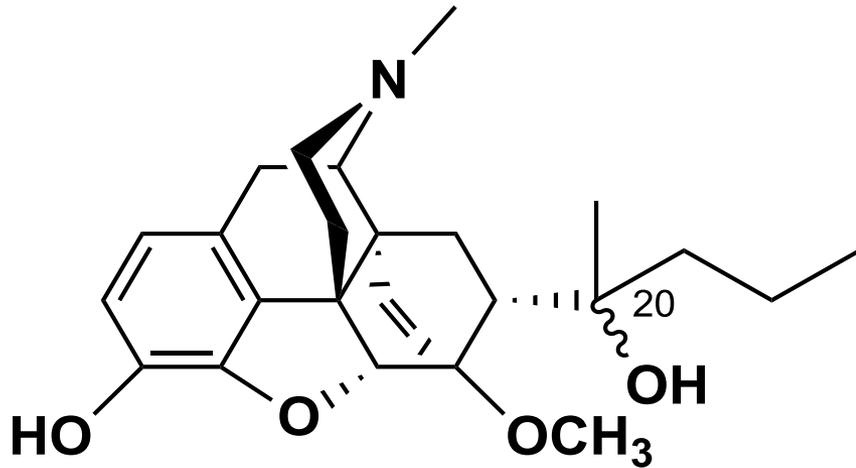
Etorfina

Buprenorfina

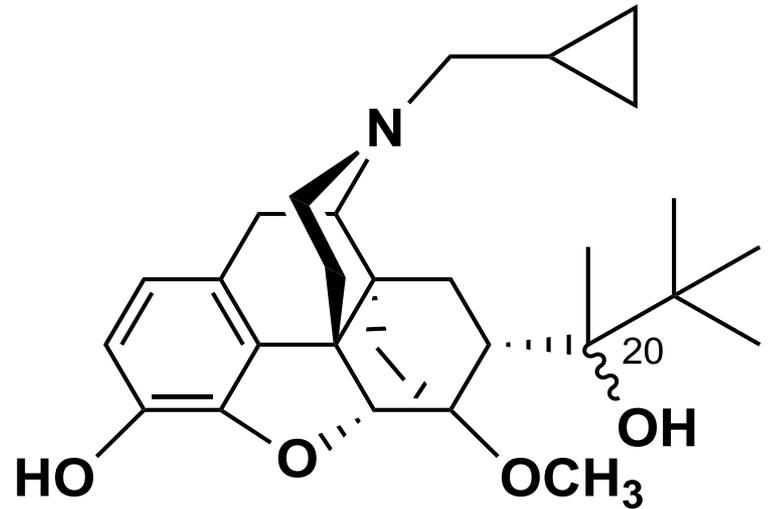
Diprenorfina

PET

Derivati Oripavinici



Etorfina



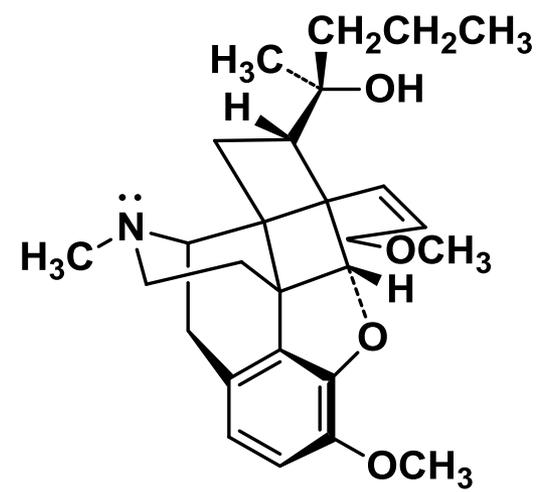
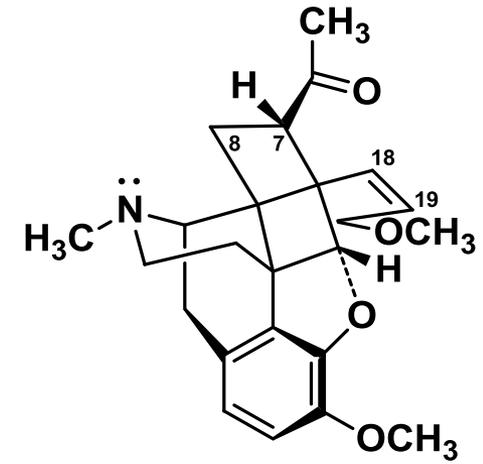
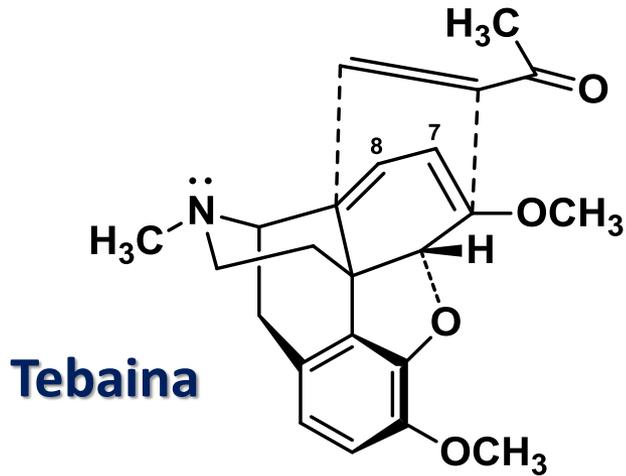
Buprenorfina

- Analgesico 1000-10000 volte più potente della morfina
- Rapporto attività **20R/20S** \approx 50
- Non utilizzato in clinica
- Uso veterinario: immobilizzare grandi animali

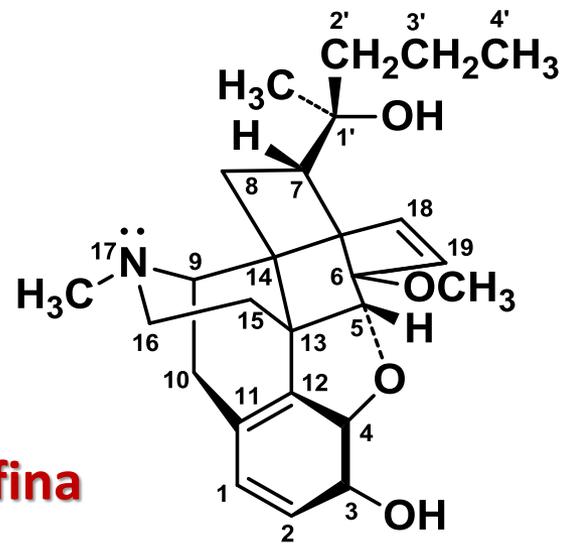
- Potenza 20-30 volte superiore alla morfina
- Isomero **20R**: antagonista μ ;
isomero **20S**: agonista κ
- Riduce i sintomi di astinenza dei tossicodipendenti

Sintesi Etorfina

Metilvinilchetone



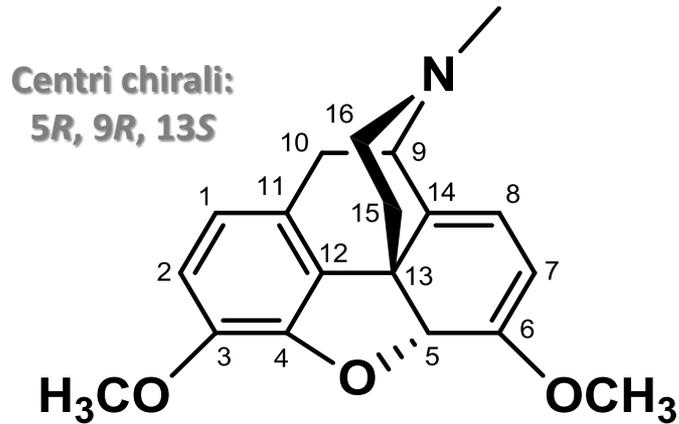
Etorfina



7 α -[1'(R)-Idrossi-1'-metilbutil]-6,14-endo-eteno-6,7,8,14-tetraidrooripaviana

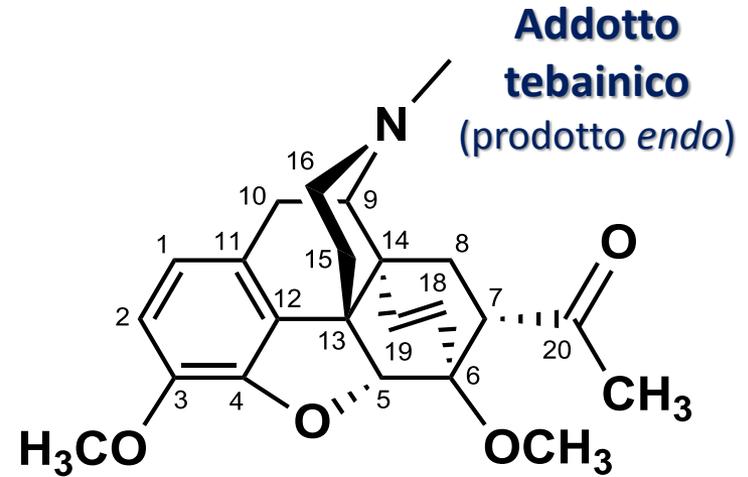
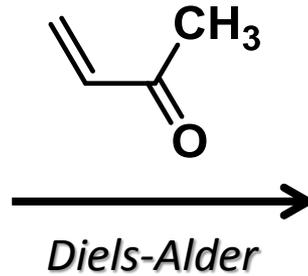
7 α -[1'(R)-Idrossi-1'-metilbutil]-6,14-endo-eteno-6,7,8,14-tetraidrotebaina

Sintesi Etorfina



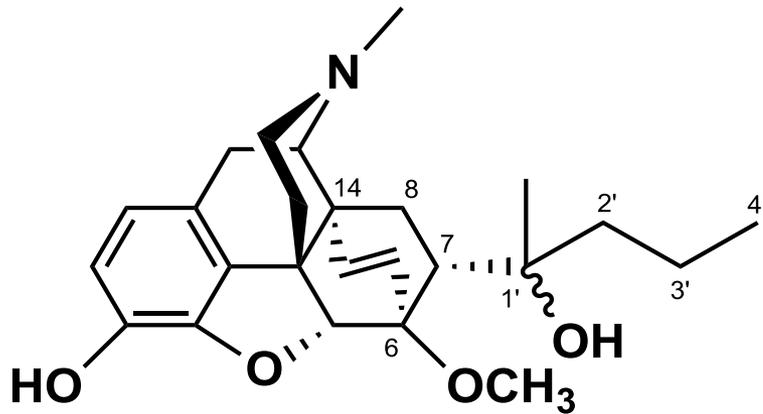
Tebaina

Metilvinilchetone



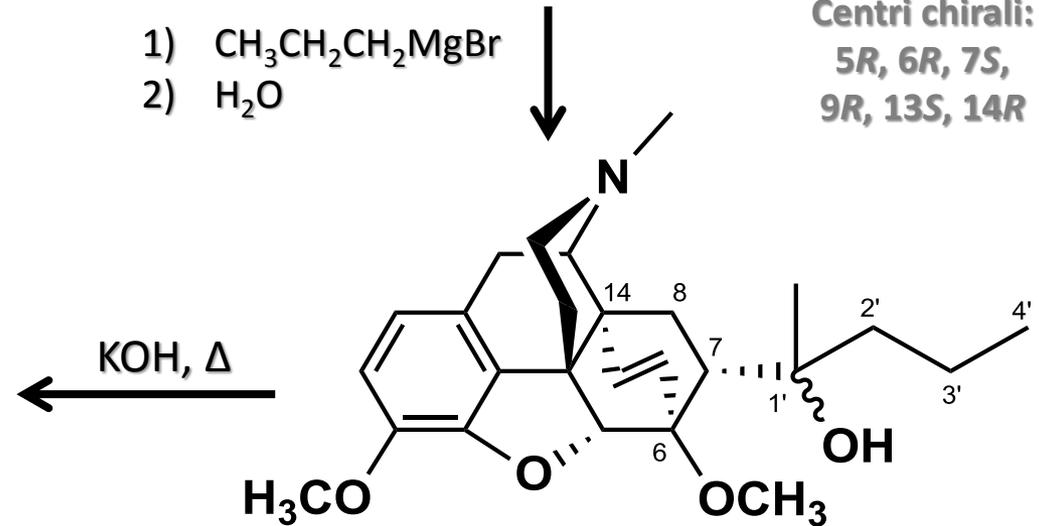
- 1) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{MgBr}$
- 2) H_2O

Centri chirali:
**5R, 6R, 7S,
9R, 13S, 14R**



Etorfina

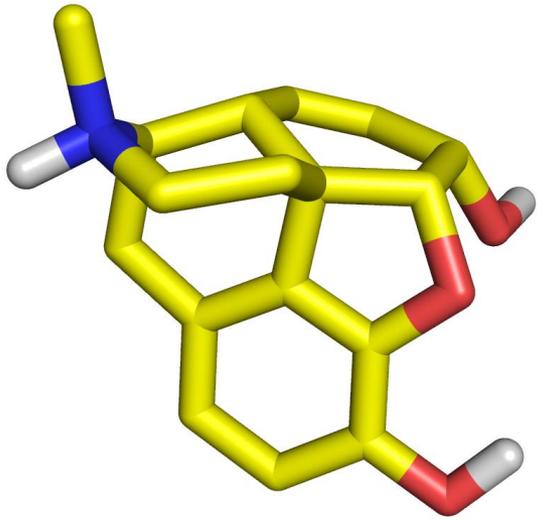
7 α -[1'(R)-Idrossi-1'-metilbutil]-6,14-
endo-eteno-6,7,8,14-tetraidroripaviana



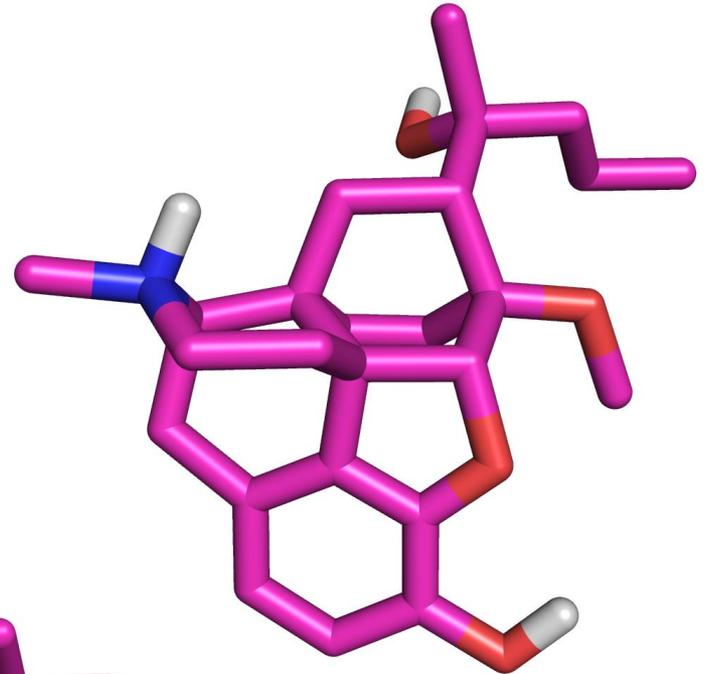
Derivato orvinolico

7 α -[1'(R)-Idrossi-1'-metilbutil]-6,14-
-endo-eteno-6,7,8,14-tetraidrotebaina

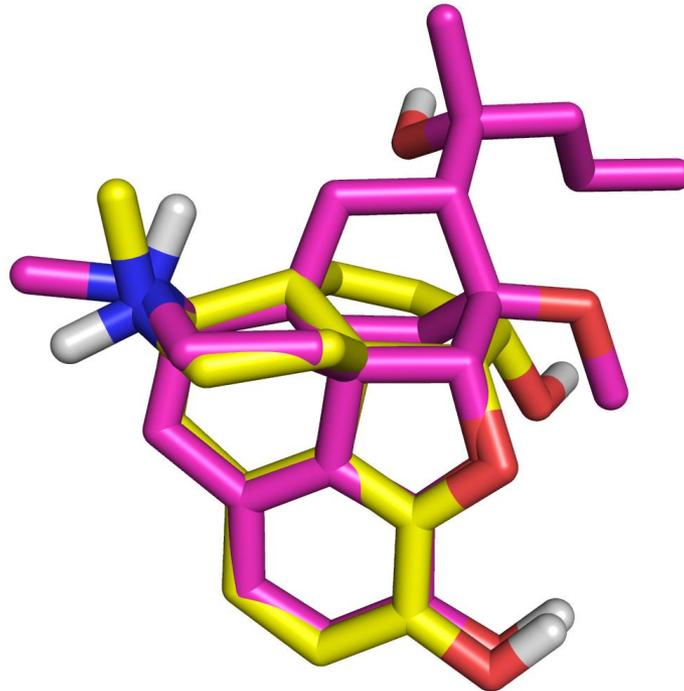
Morfina ed Etorfina: strutture 3D



MORFINA



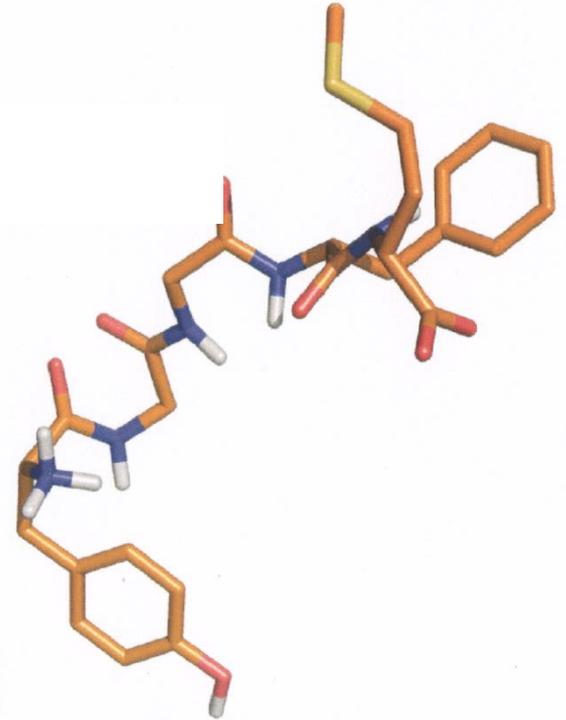
ETORFINA



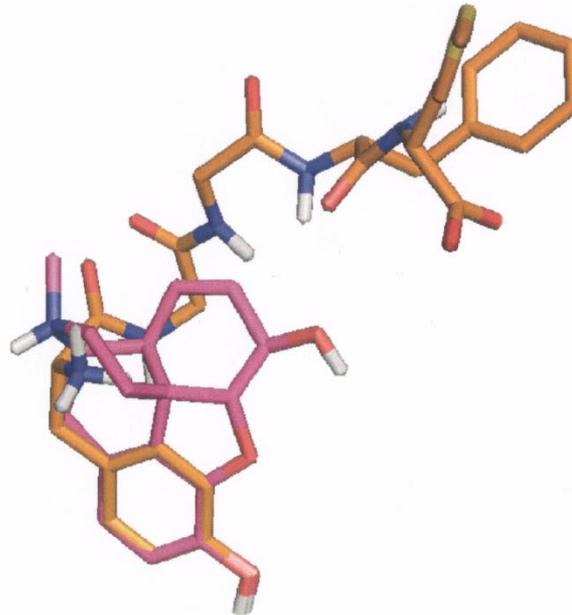
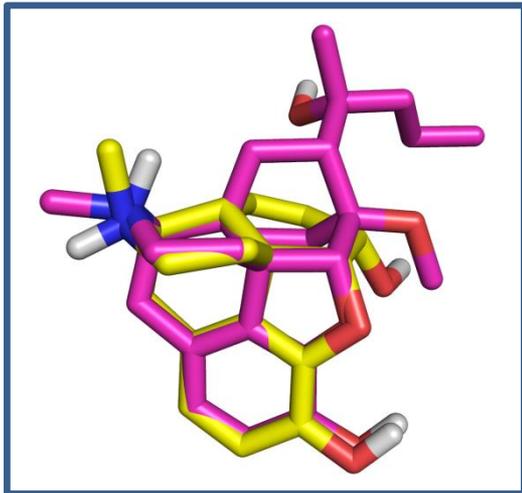
Morfina & Met-Encefalina



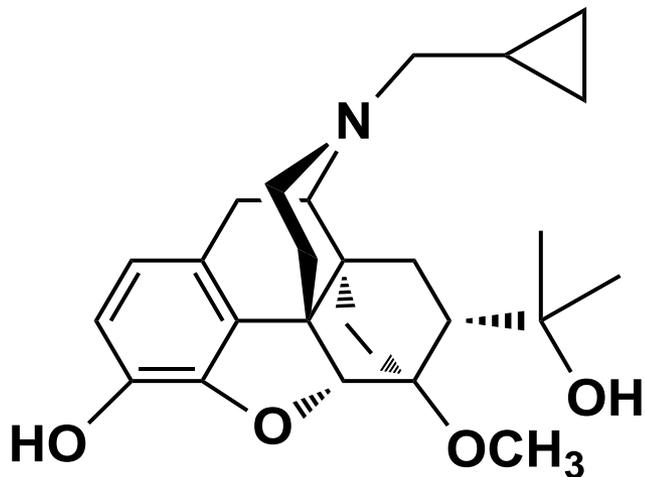
MORFINA



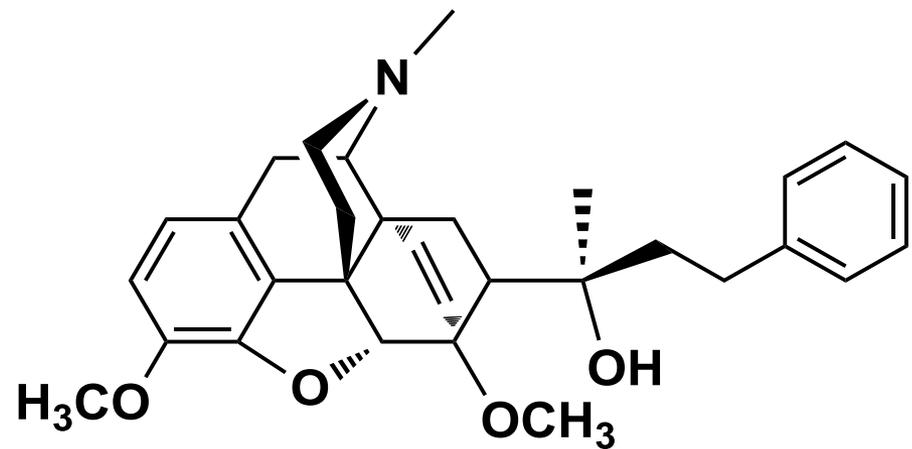
MET-ENCEFALINA



Derivati Oripavinici



Diprenorfina

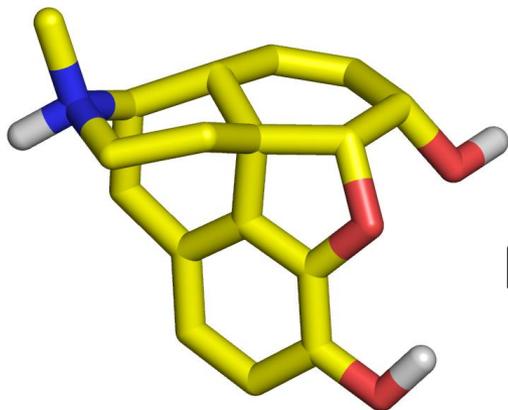


PET

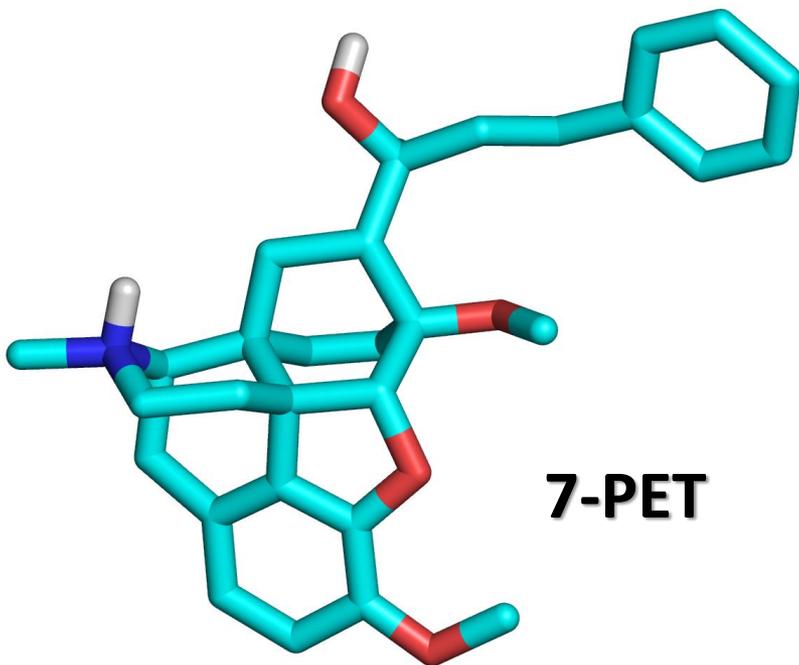
- **Agonista-Antagonista** ~100 volte più potente della Nalorfina;
- Usata per il recupero clinico di tossicodipendenti

- Analgesico ~300 volte più potente della Morfina
- Non utilizzato in clinica
- Uso veterinario: immobilizzazione di grandi animali

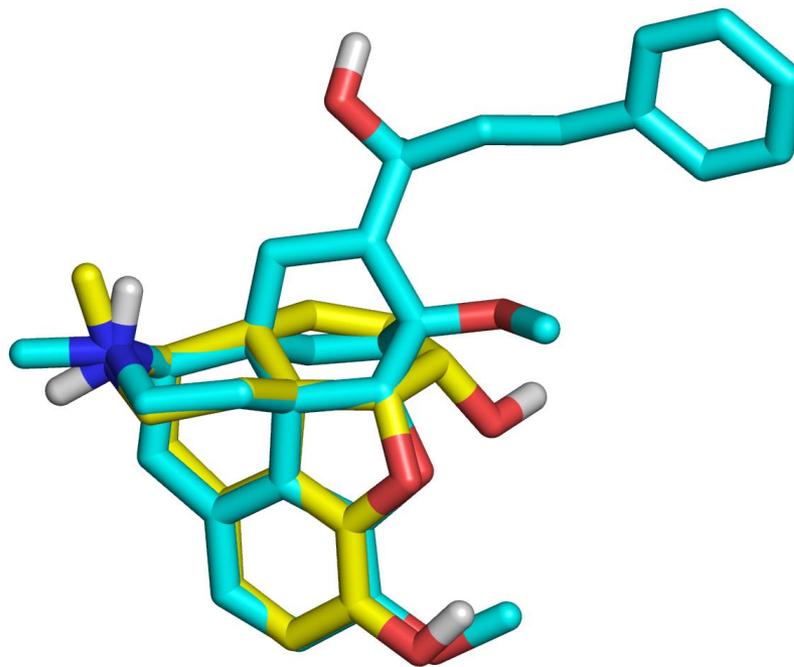
Morfinani e 7-PET: strutture 3D



MORFINA



7-PET



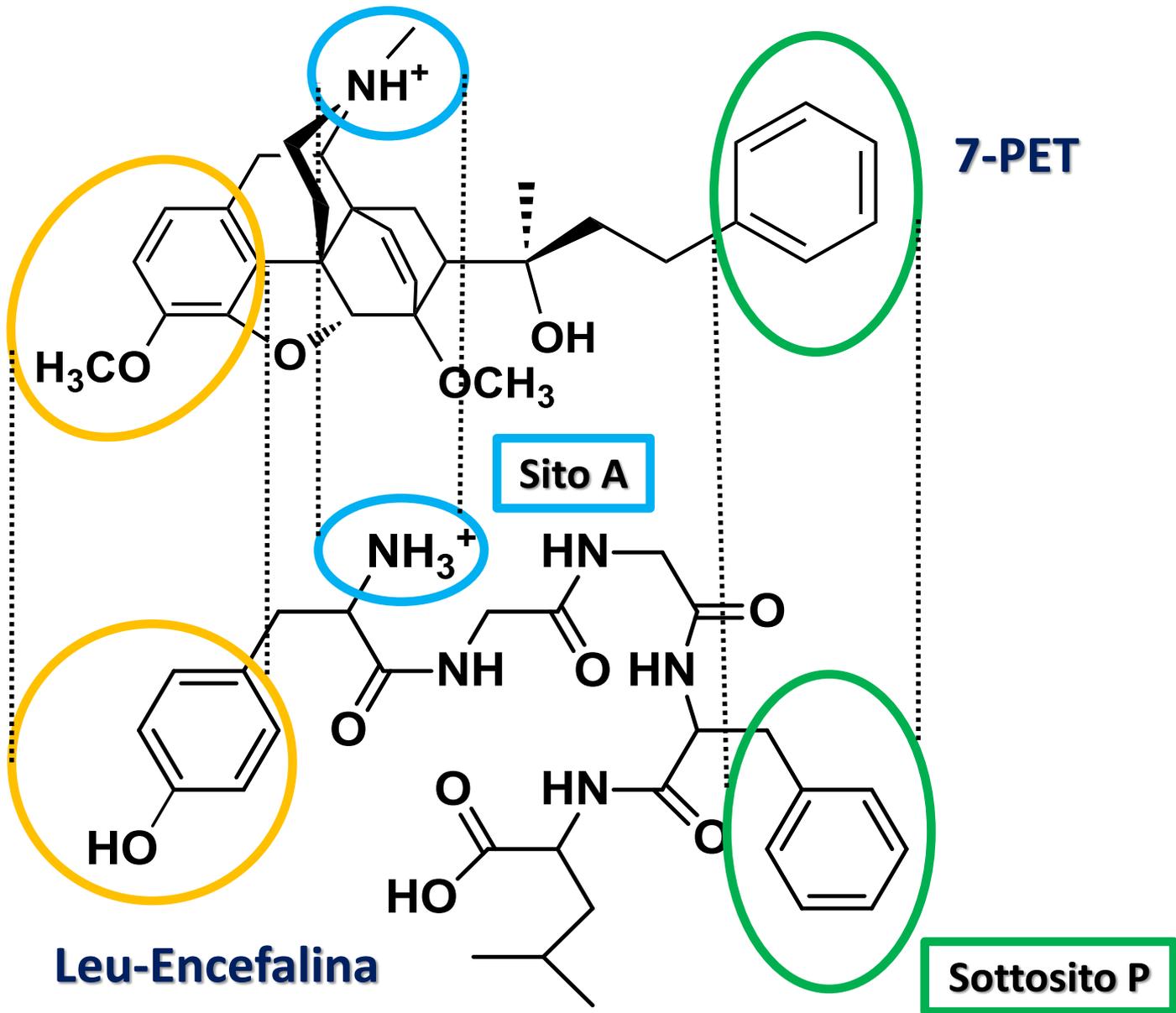
Oripavinici/Recettore μ : modello di interazione



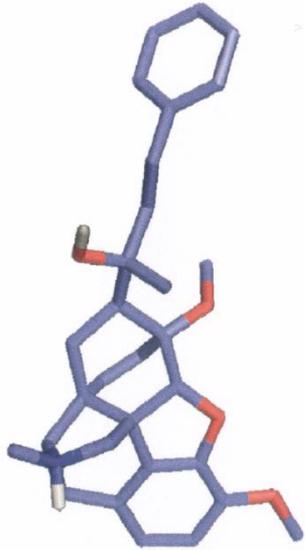
Siti lipofili



Sito anionico

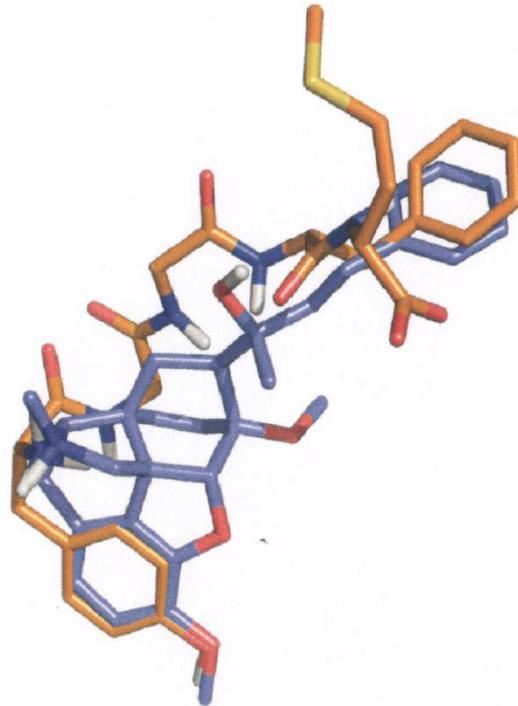
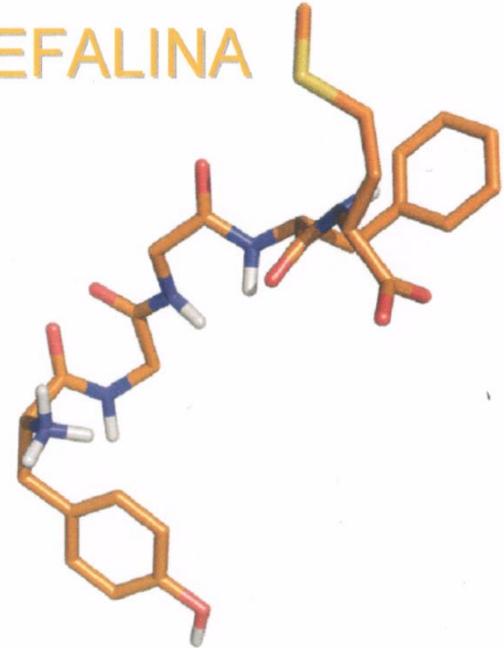


7-PET & Met-Encefalina

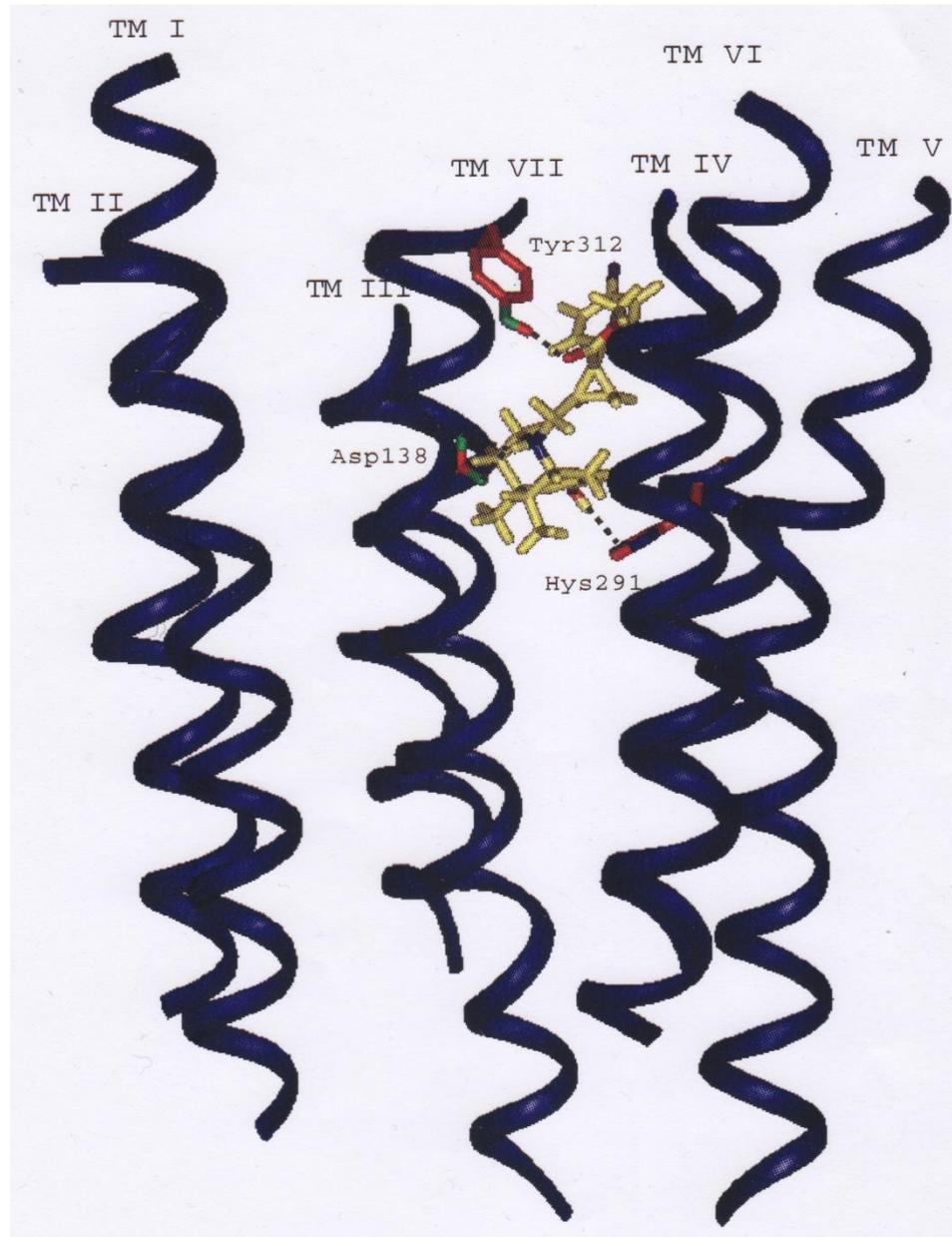


7-PET

MET-ENCEFALINA



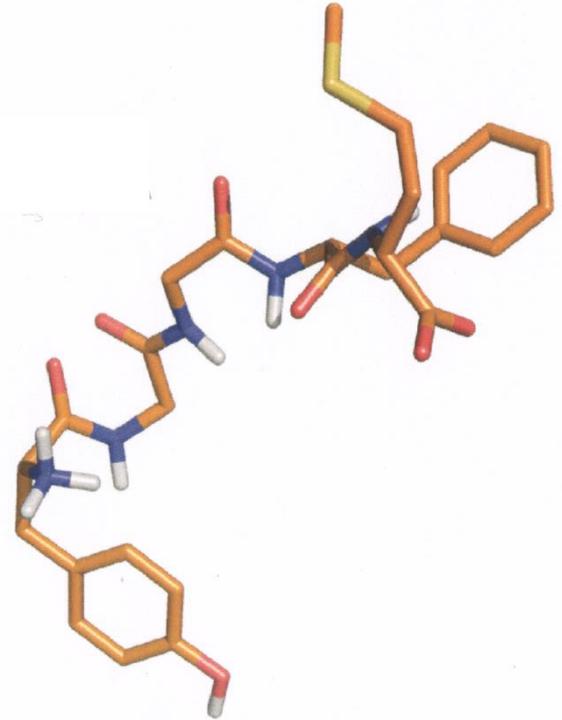
Met-Encefalina/recettore μ : modello di interazione



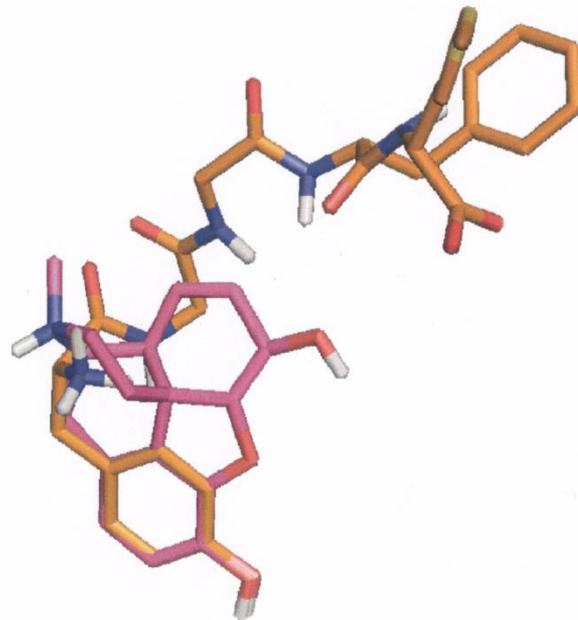
Morfina & Met-Encefalina



MORFINA

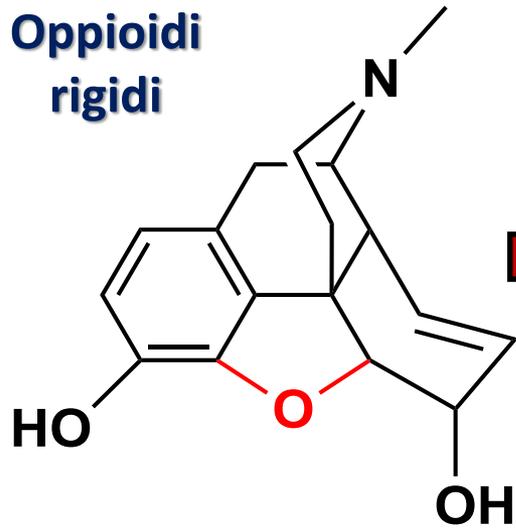


MET-ENCEFALINA

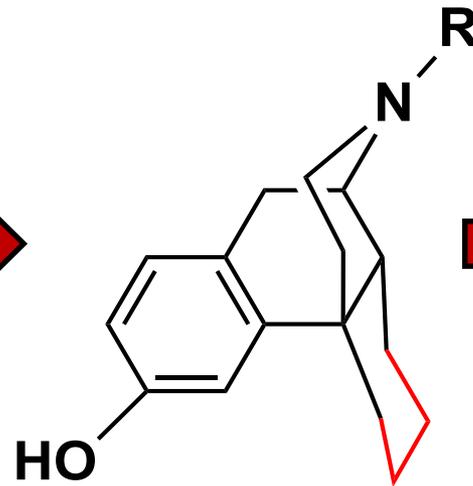


Morfina: semplificazioni molecolari

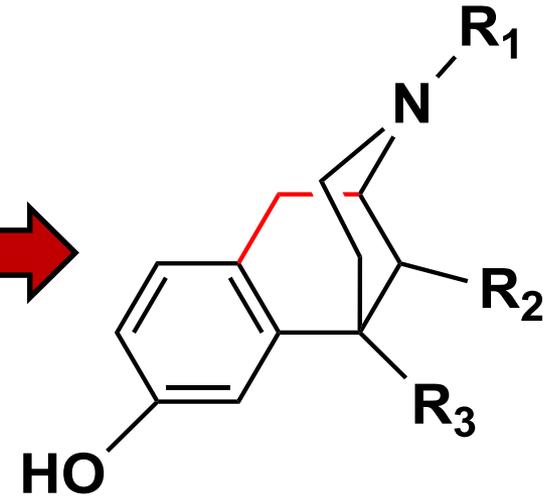
Oppioidi
rigidi



Morfina

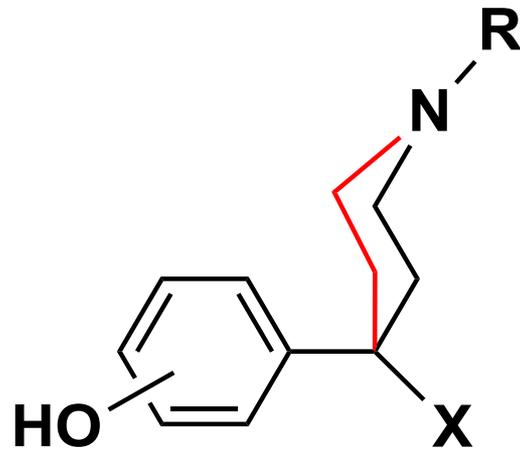


Morfinani

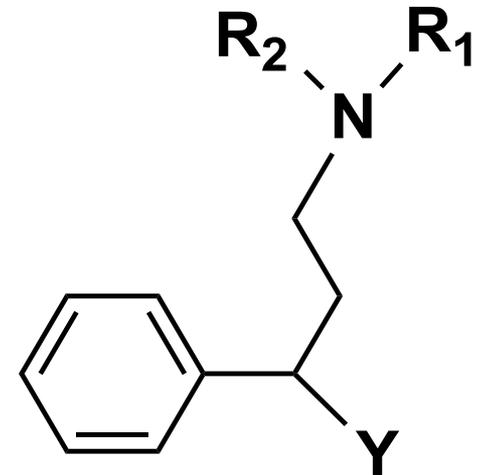
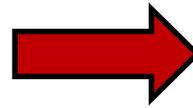


Benzomorfan

Oppioidi
flessibili

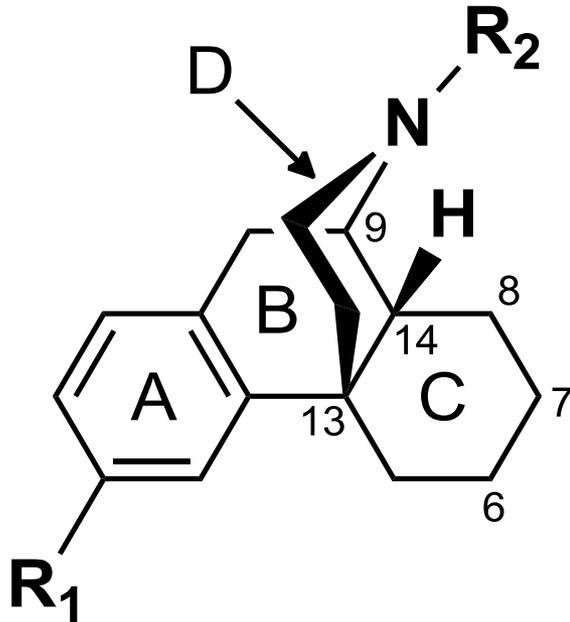


4-Fenilpiperidine

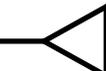
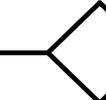
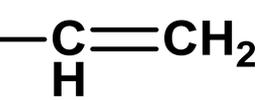


Fenilpropilammine

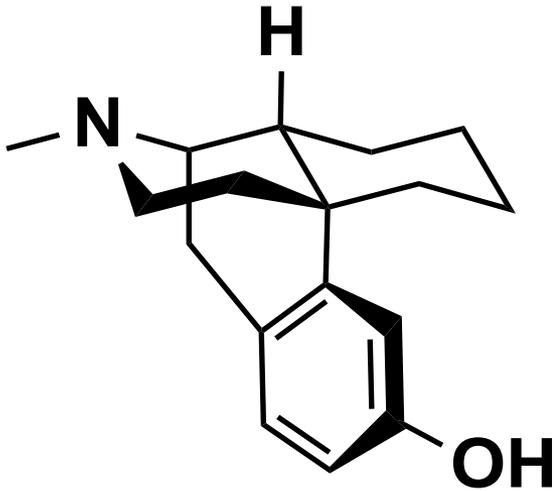
Morfinani



- Derivati tetraciclici della morfina
- Ottenuti per eliminazione di:
 - anello E
 - funzione alcolica al C6
 - doppio legame C7-C8
- 3 centri chirali: C-9 (R), C-13 (S), C-14 (R)

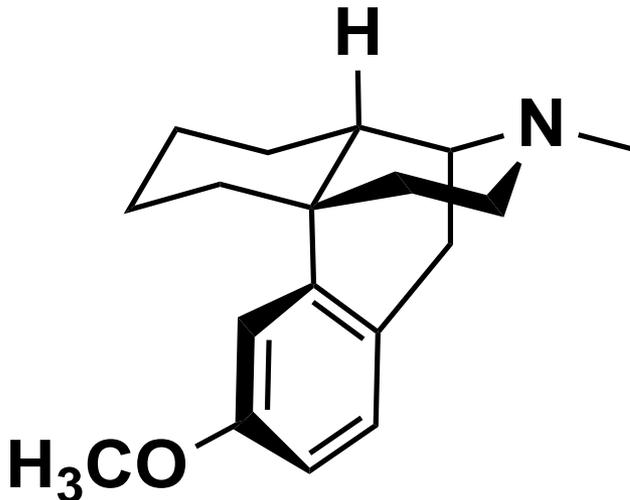
- **AGONISTI:** R₁ = OH; R₂ = CH₃ → **Levorfanolo**
- **AGONISTI PARZIALI FUNZIONALI (antagonisti μ, agonisti κ):**
 - R₁ = OH; R₂ = -H₂C- → **Ciclorfano**
 - R₁ = OH; R₂ = -H₂C-; 14-OH (β) → **Butorfanolo**
 - R₁ = OH; R₂ = -H₂C- → **Levallorfanolo**
- **ANTITUSSIVI:** R₁ = OCH₃; R₂ = CH₃ → **Destrometorfano** (destrogiro)

Morfinani: agonisti



(-)-Levorfanolo

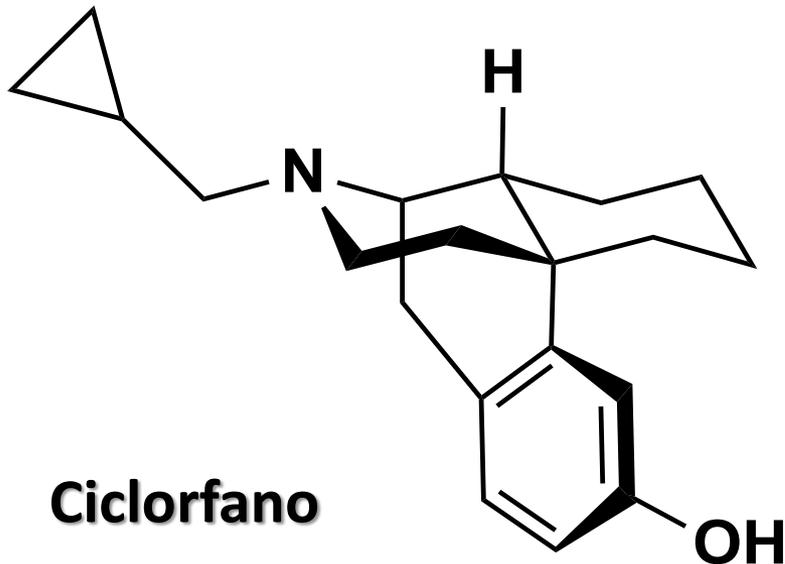
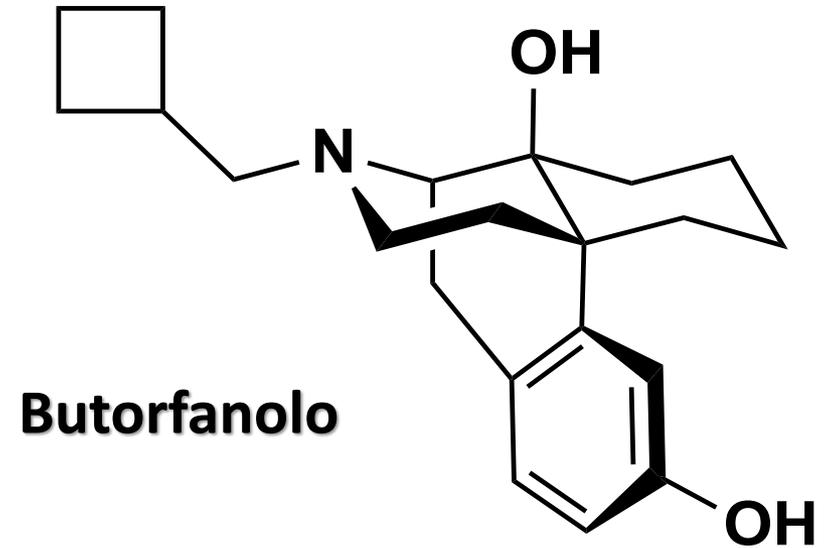
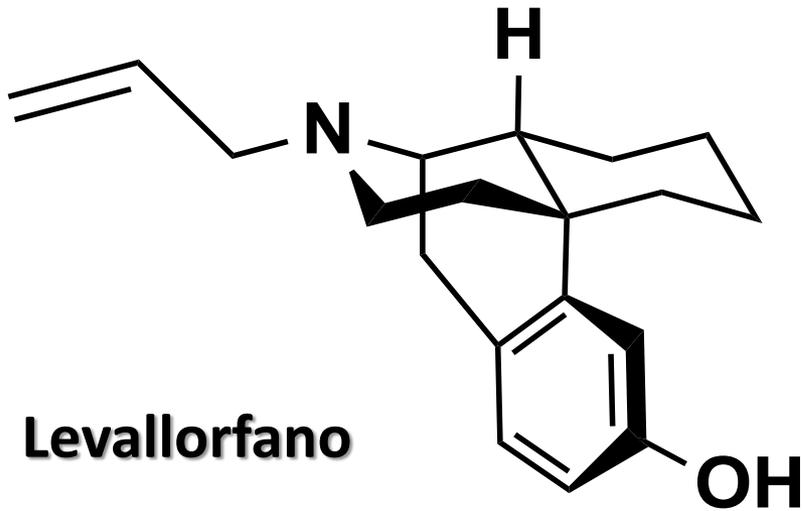
- Potente **agonista μ**
- Attività analgesica 6 volte superiore alla morfina
- Isomero attivo levogiro
- Può provocare nausea e vomito



(+)-Destrometorfano

- Isomero O-metilato destrogiro del Levorfanolo
- **Potente antitussivo** (più attivo della codeina)
- Privo di azione analgesica
- Scarsi effetti collaterali

Morfinani: agonisti parziali

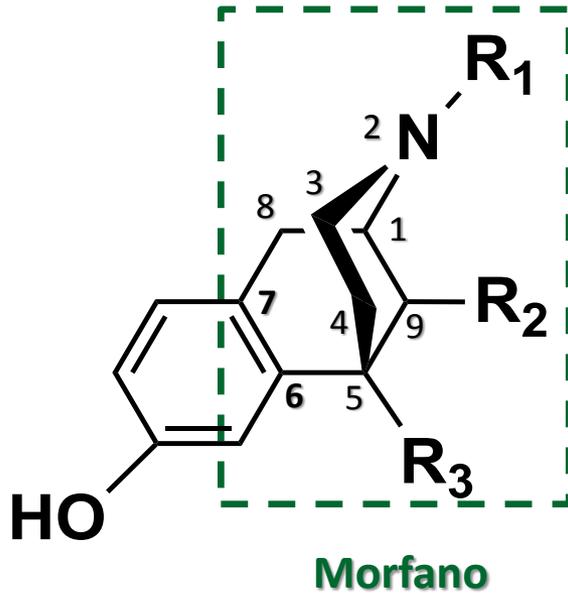


- Azione analgesica simile alla morfina
- Minore depressione respiratoria

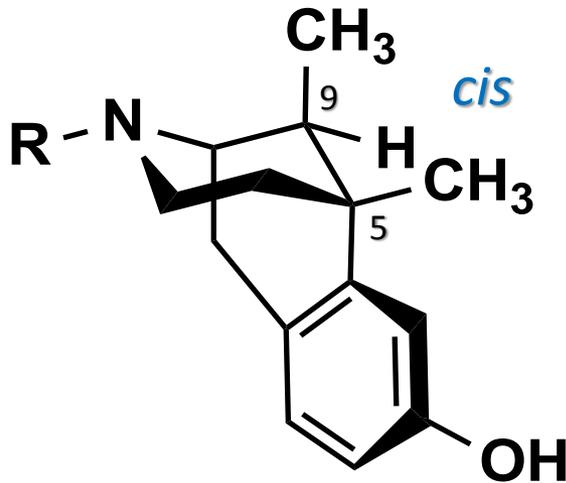
Agonisti parziali funzionali

- Antagonisti μ
- Agonisti κ

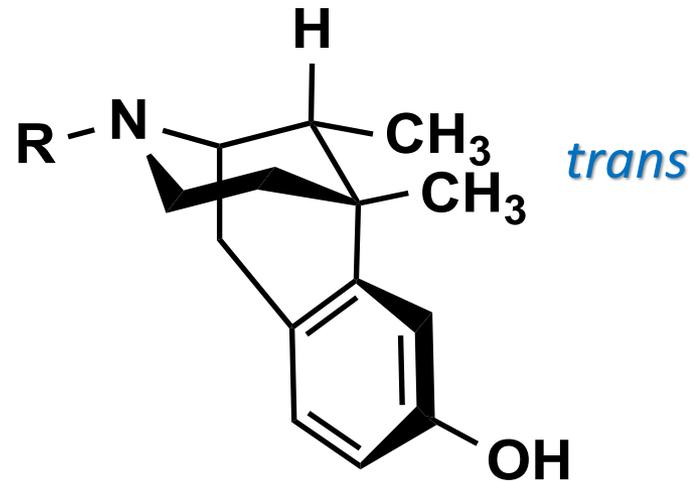
Benzomorfani



- Analoghi tricyclici della morfina ottenuti per **soppressione dell'anello C dei morfinani**
- R₂ ed R₃ sono di solito gruppi metilici
- Attività agonista *trans* > *cis*
- Attività antagonista *trans* ≈ *cis*

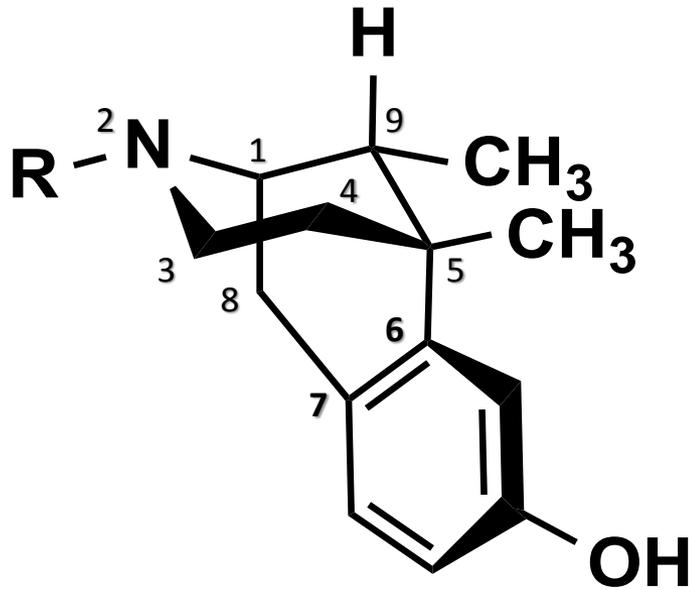


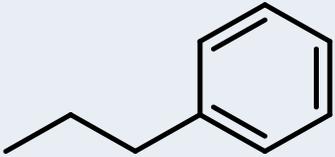
α-6,7-Benzomorfan (5-eq; 9-ax)



β-6,7-Benzomorfan (5-eq; 9-eq)

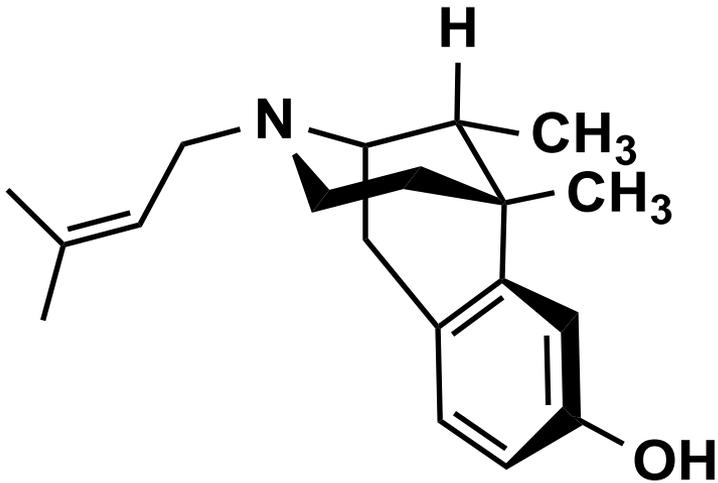
Benzomorfani: SAR



R	Farmaco
-CH ₃	Metazocina
	Fenazocina
-CH ₂ CH=C(CH ₃) ₂	Pentazocina
-H ₂ C- 	Ciclazocina

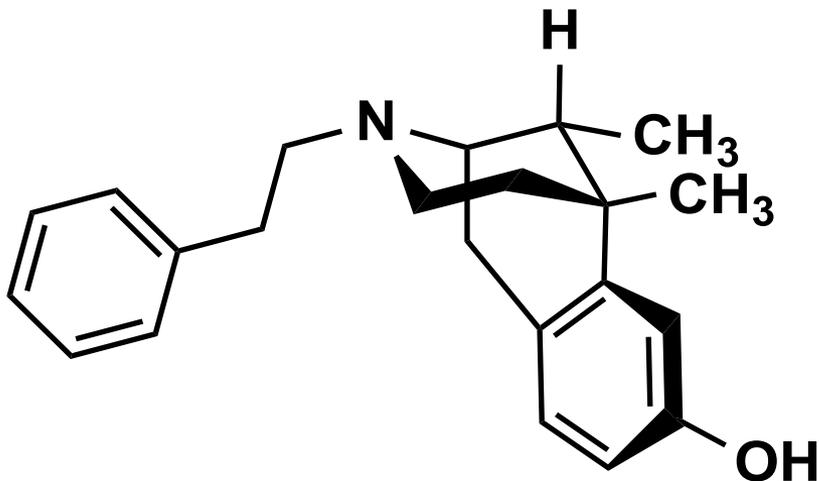
- **-OH fenolico:** ↓ attività per eliminazione, spostamento o sostituzione
- **5-CH₃:** fondamentale per l'attività. Il gruppo in 9 può essere in α o β .
- **N-R:** Modificando R si passa da agonisti ad antagonisti
- Isomeri attivi levogiri

Benzomorfini



Pentazocina

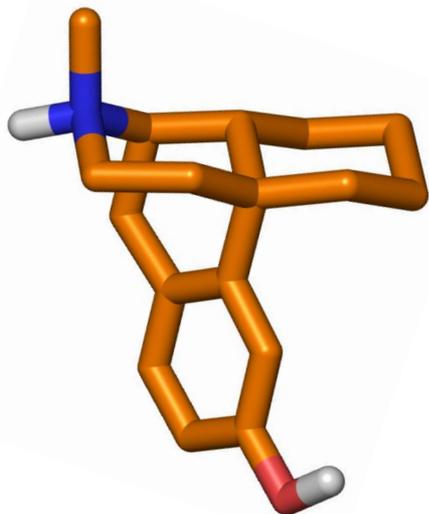
- Agonista κ /Antagonista μ
- Attività analgesica inferiore alla morfina
- Azione rapida ma di breve durata
- Scarsi effetti collaterali
- Unico benzomorfini utilizzato in clinica



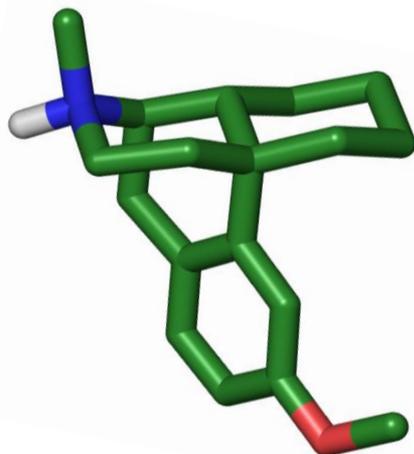
Fenazocina

- Attività analgesica 3-4 volte **superiore** alla morfina
- Stessa tossicità della morfina
- Può essere somm. per os.

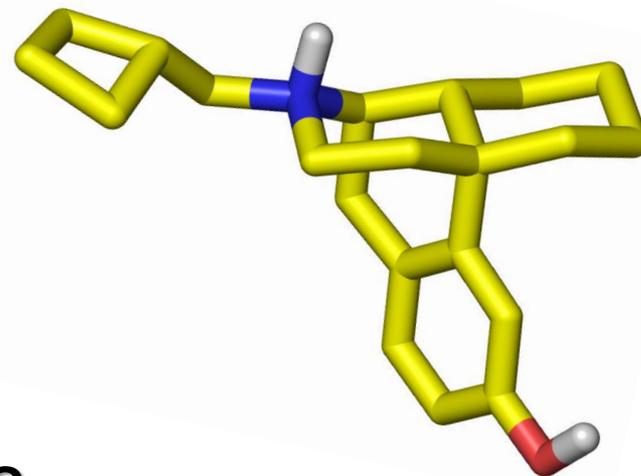
Morfinani e Benzomorfini: strutture 3D



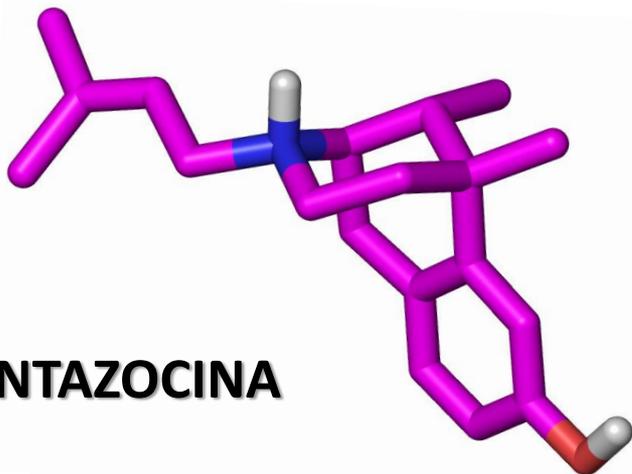
LEVORFANOLO



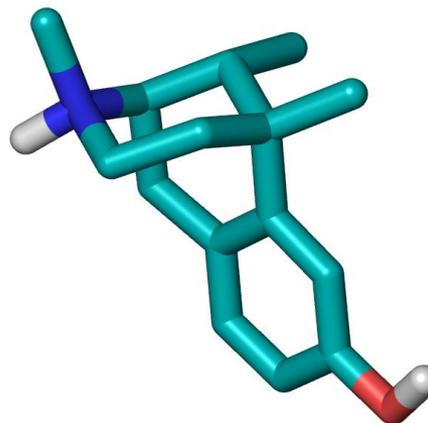
LEVOMETORFANO



BUTORFANOLO

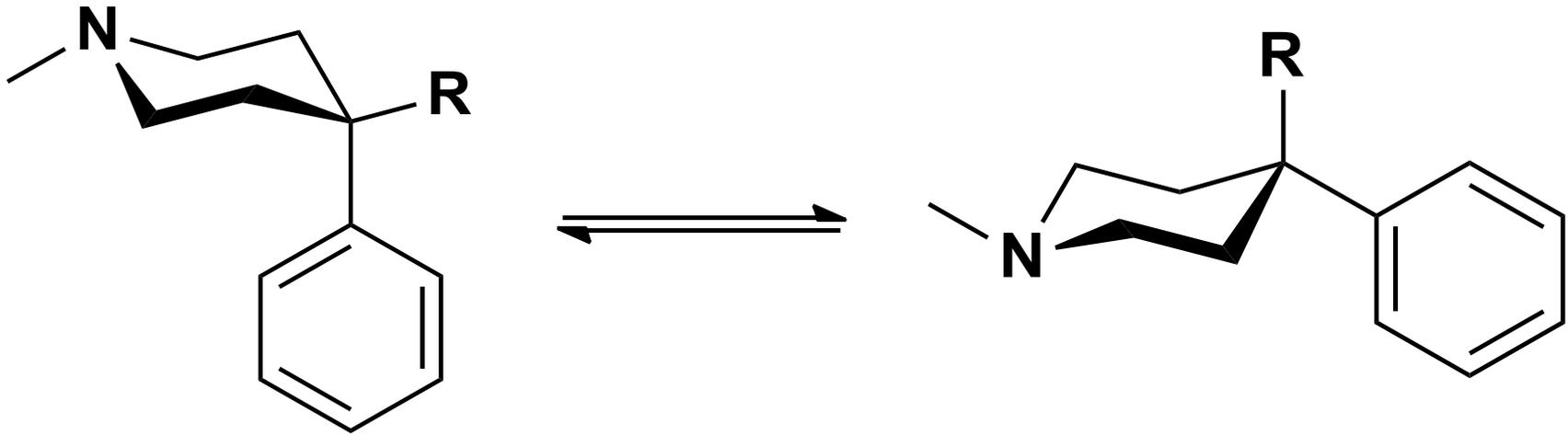


PENTAZOCINA



METAZOCINA

4-Fenilpiperidine

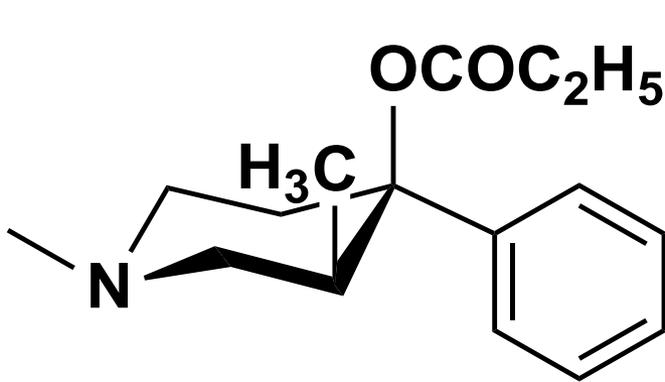


Fenilpiperidine assiali

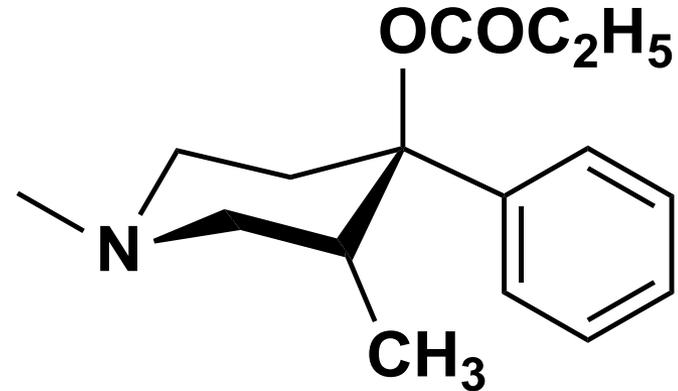
Fenilpiperidine equatoriali

- Conservano soltanto gli anelli A e D della morfina
- Esistenza di **due** diverse **conformazioni** in equilibrio
- Regola della morfina → l'attività sui recettori oppioidi è dovuta a:
 - Anello aromatico legato a C quaternario**
 - Distanza tra C quaternario e N terziario pari a 2 atomi di C**

4-Fenilpiperidine



α -prodina
(*trans* Me/Ph)

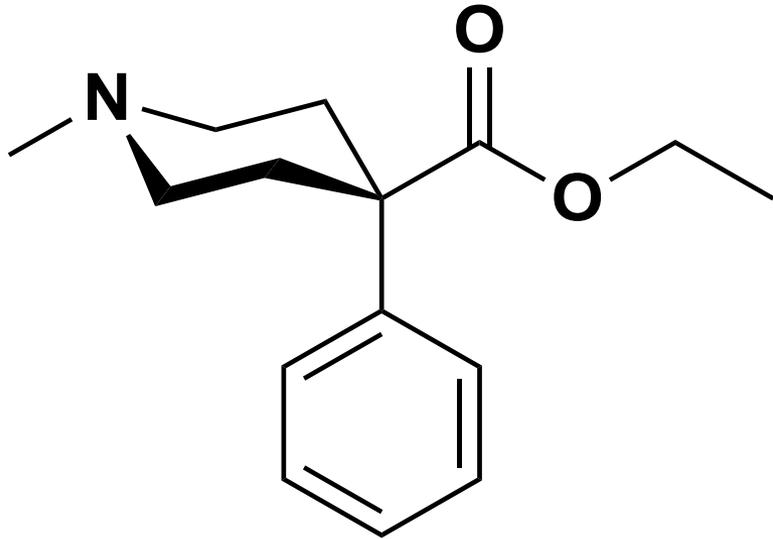


β -prodina
(*cis* Me/Ph)

Relazioni struttura-attività:

1. Sostituzioni sull'anello aromatico (con eccezione del 3-OH e 2-CH₃):
↓ attività
2. Inversione del gruppo estereo: ↑ attività
3. Spostamento del gruppo aromatico o del gruppo estereo: attività = 0

4-Fenilpiperidine



Meperidina

o

Petidina

- **Agonista μ**
- Profilo farmacologico simile alla morfina
- Si somministra per os., sc., im., iv.
- Azione rapida (ca. 10 min per im.)
- Durata d'azione: 3-5 h
- La dipendenza si instaura lentamente
- Uso clinica: ostetricia, anche per assenza di attività antiossitocica

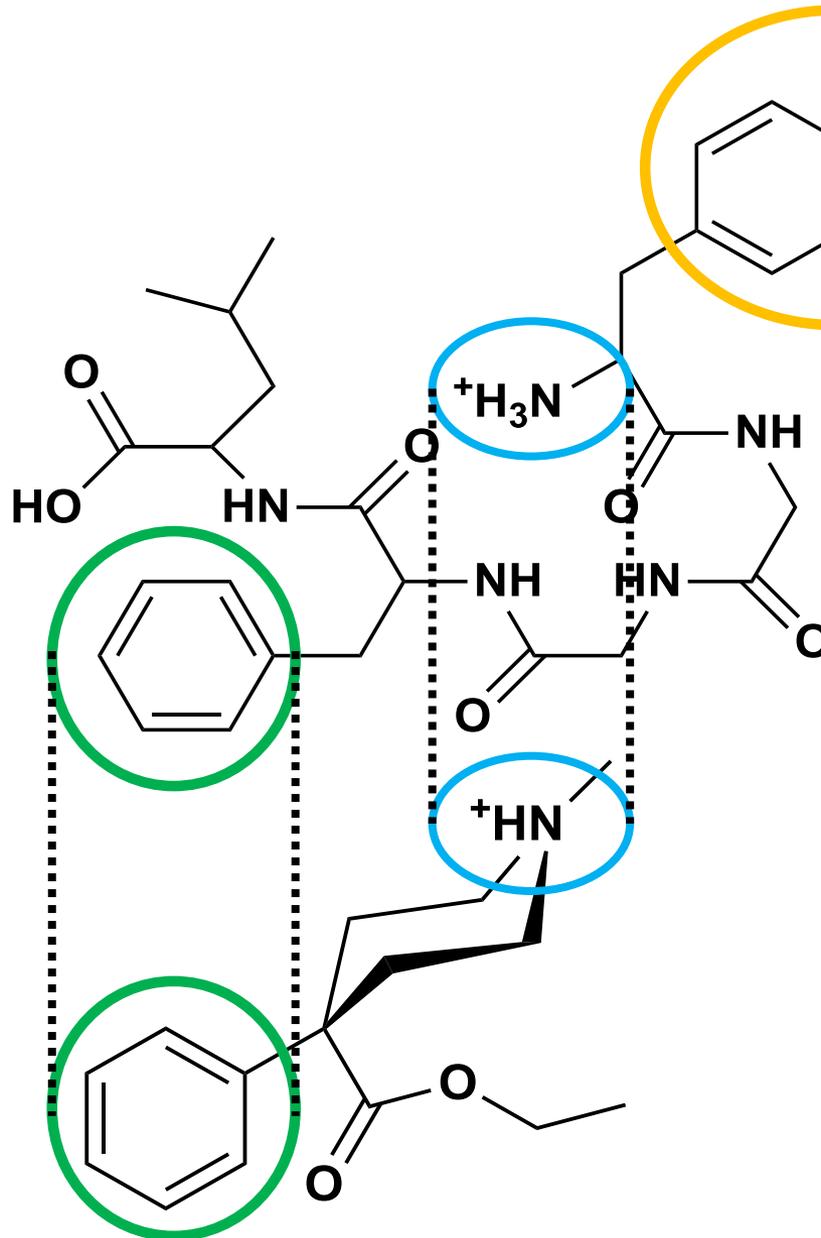
Meperidina/recettore oppioidi μ

Sottosito P

Sottosito T

Leu-Encefalina

Meperidina
(equatoriale)



Sito anionico

Siti lipofili

Siti lipofili

Meperidina/recettore oppioidi μ



Sito anionico



Siti lipofili

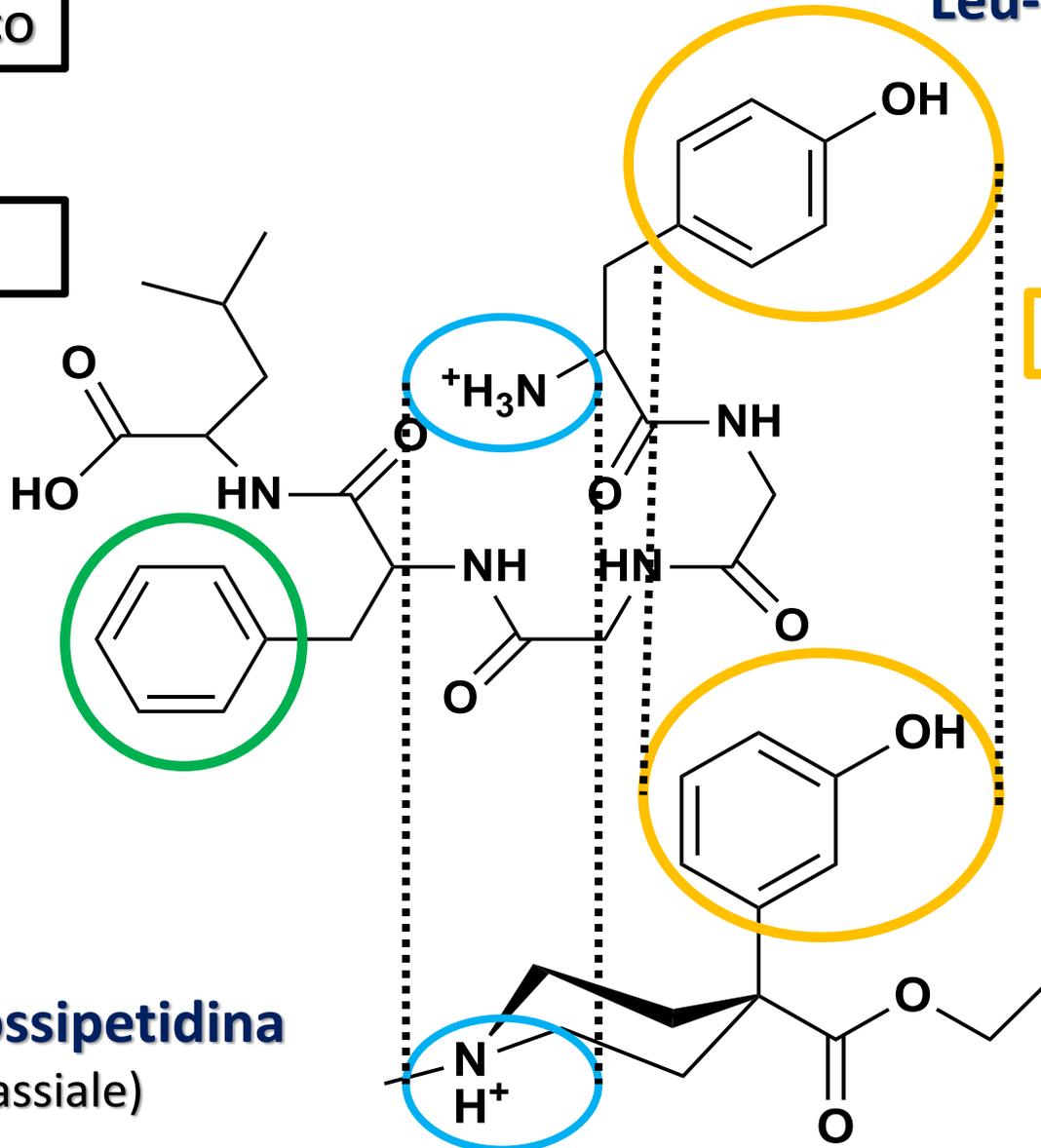


Sottosito P

Leu-Encefalina

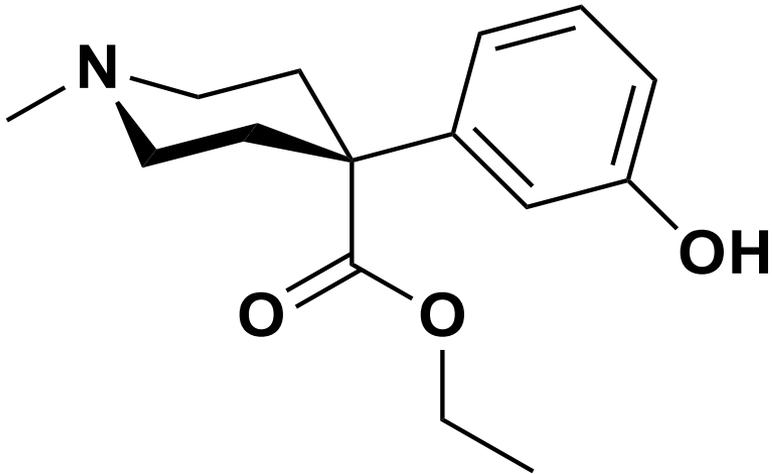
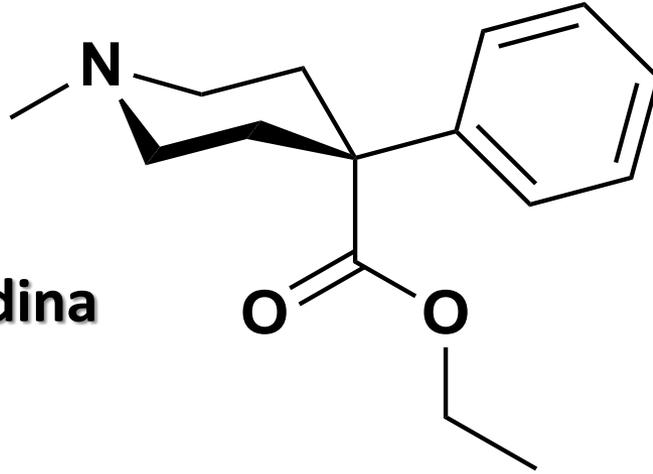
Sottosito T

m-Idrossipetidina
(assiale)



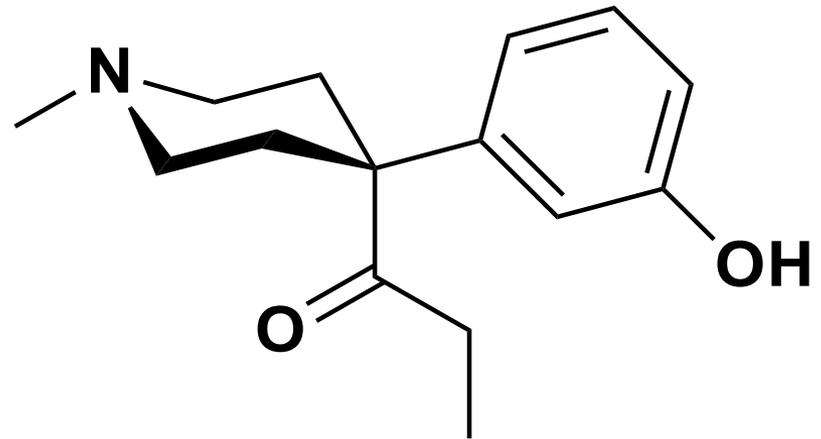
4-Fenilpiperidine

Meperidina



Bemidone

attivo più della meperidina

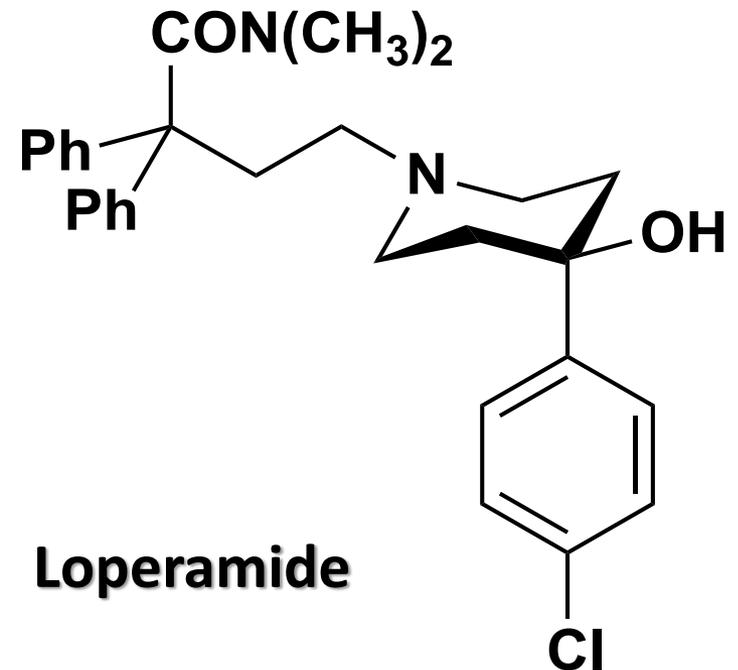
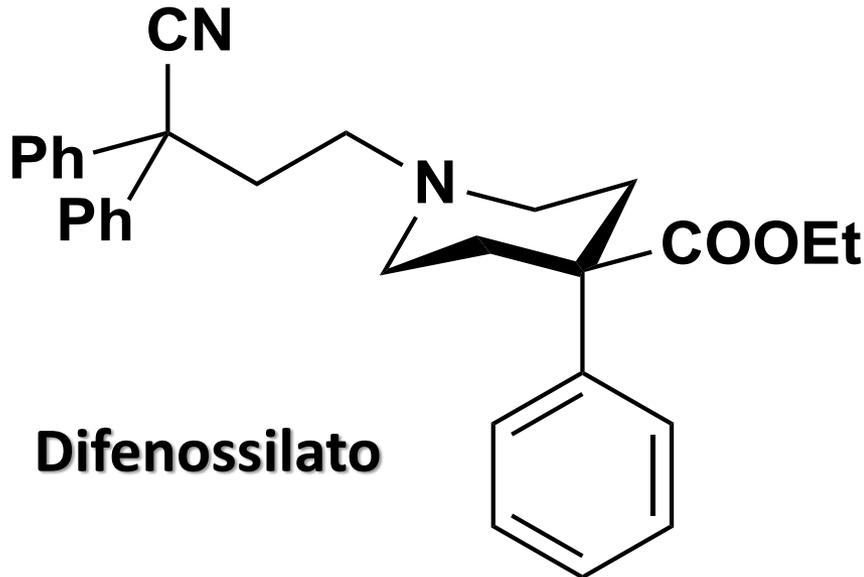


Chetobemidone

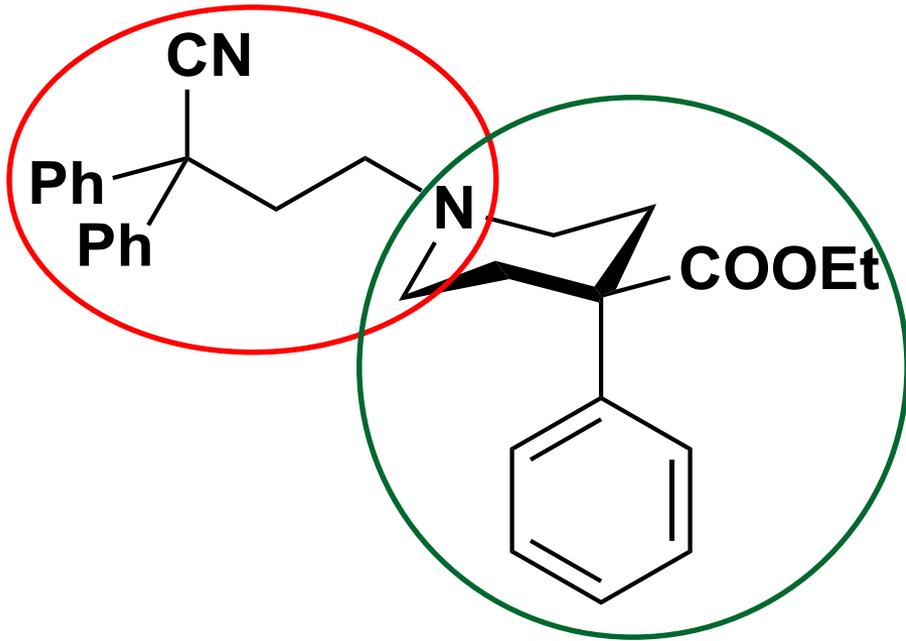
attivo come la meperidina

4-Fenilpiperidine

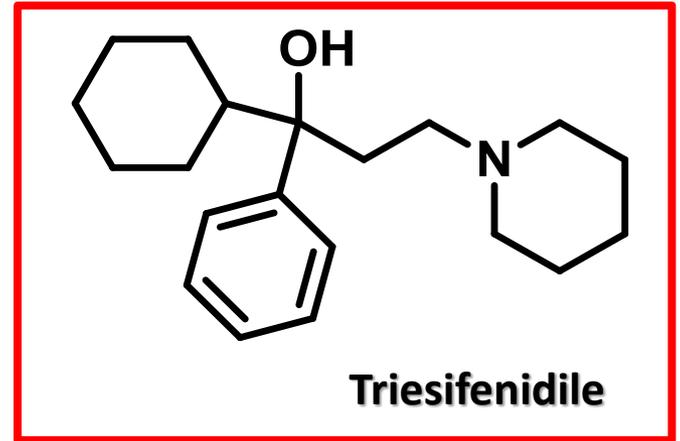
- I **recettori** oppioidi μ sono localizzati anche a livello **intestinale**
- I peptidi oppioidi riducono fortemente la motilità intestinale
- Per ottenere farmaci attivi a livello intestinale sono stati sintetizzati composti formati da una porzione oppioide ed una antimuscarinica



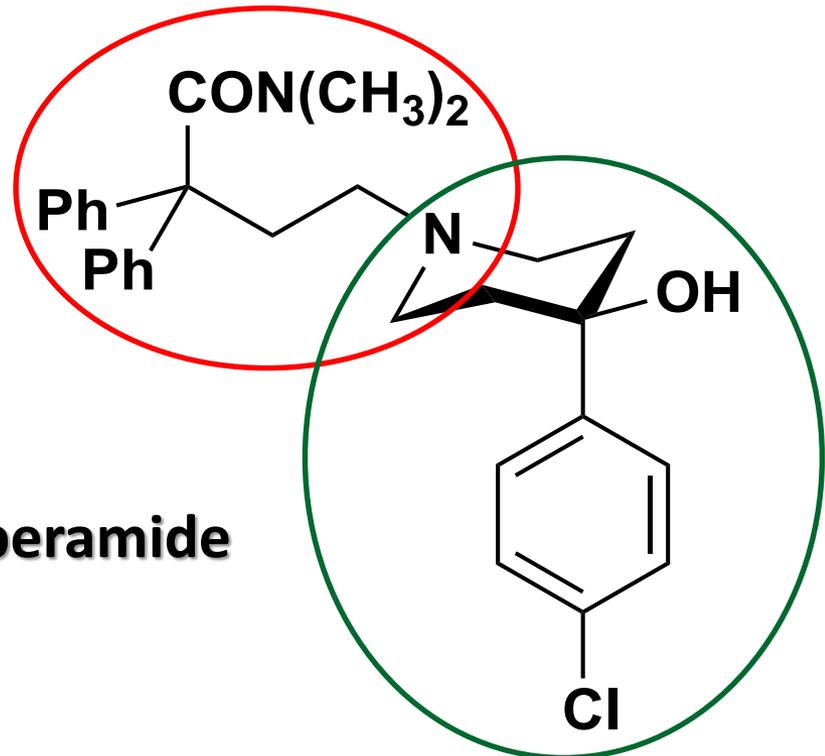
4-Fenilpiperidine



Difenosilato



Triesifenidile

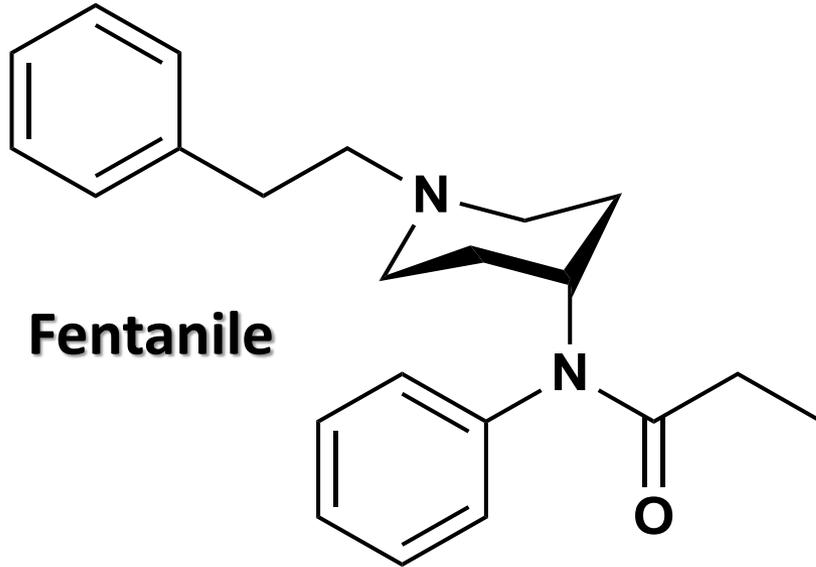


Loperamide

 Porzione antimuscarinica

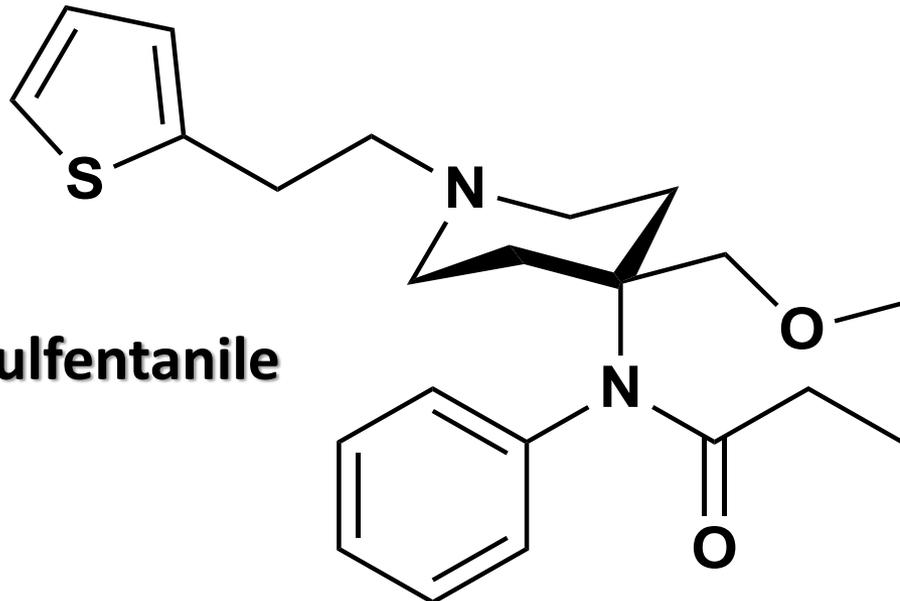
 Porzione μ -agonista

Piperidine-4-sostituite



Fentanile

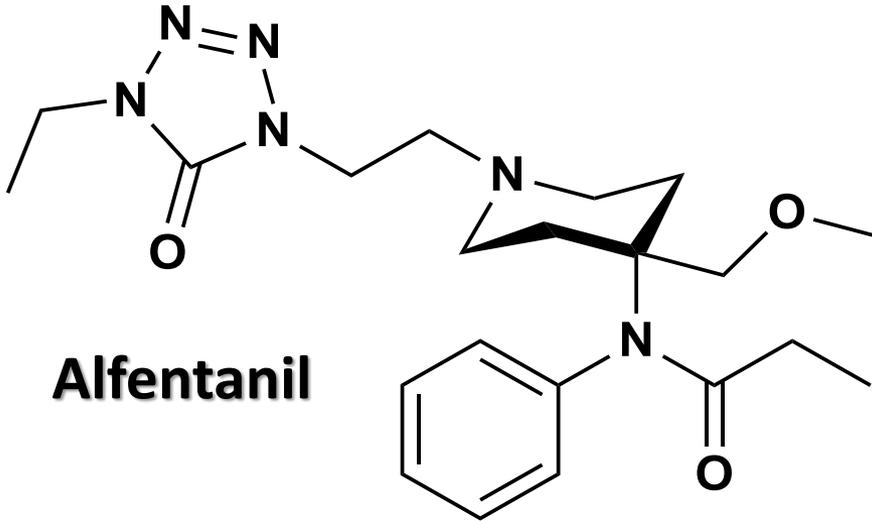
- **Potente agonista μ .**
- Il sostituyente N-feniletico aumenta notevolmente la potenza.
- Assorbito anche per via transmurale: disponibile in forma di lecca-lecca.



Sulfentanile

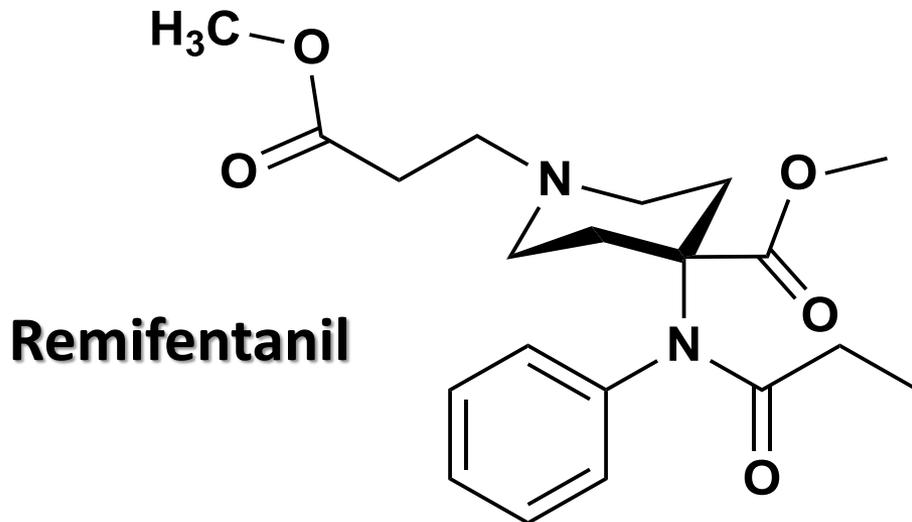
- **Potentissimo agonista μ** (ca. 600 volte più della morfina).
- Rapida insorgenza e breve durata d'azione.

Piperidine-4-sostituite



Alfentanil

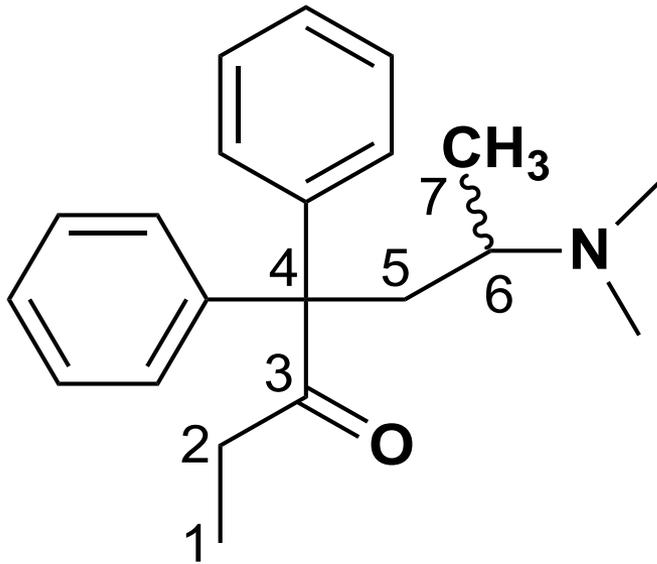
- Utilizzato in anestesia generale
- On-set rapido e breve durata d'azione



Remifentanil

- Azione ultra-breve

Fenilpropilamine



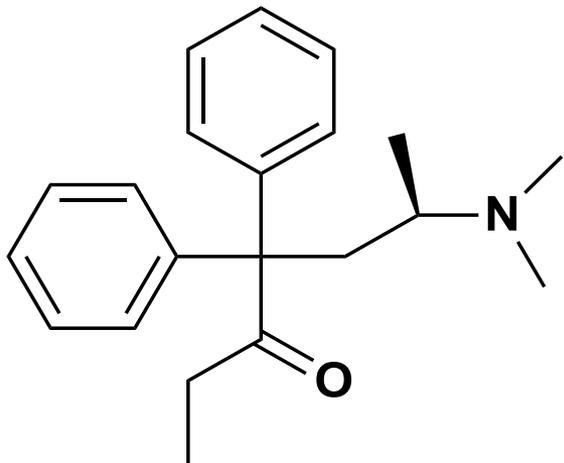
Metadone

- **Agonista μ**
- Enantiomero levogiro (6R) due volte pi \grave{u} attivo della morfina
- Buona biodisponibilit \grave{a} orale
- Elevata durata d'azione ($t_{1/2} = 20$ ore)
- Sindrome di astinenza blanda e che si instaura lentamente

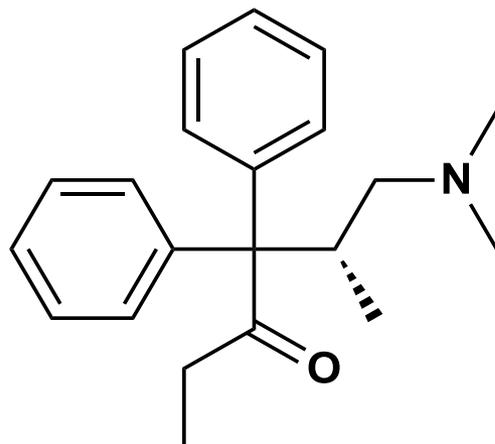
Relazioni struttura-attività:

1. Sostituzioni sull'anello aromatico: \downarrow attivit \grave{a}
2. Modifiche ai sostituenti sull'azoto non variano l'attivit \grave{a}
3. Spostamento del metile in 6 in posizione 5: \downarrow attivit \grave{a}
4. La riduzione del carbonile riduce l'attivit \grave{a}

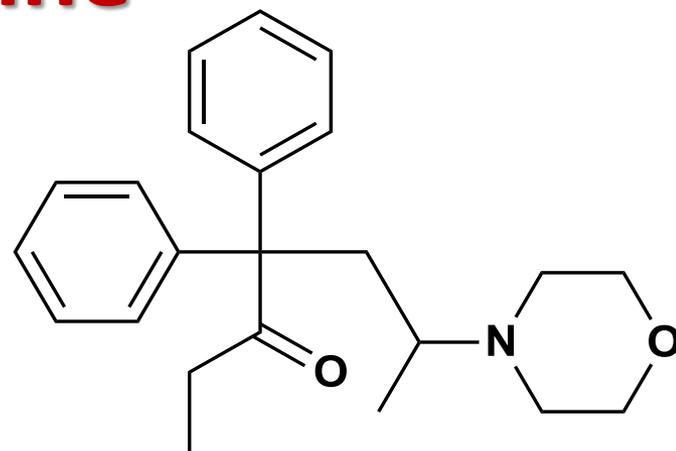
Fenilpropilamine



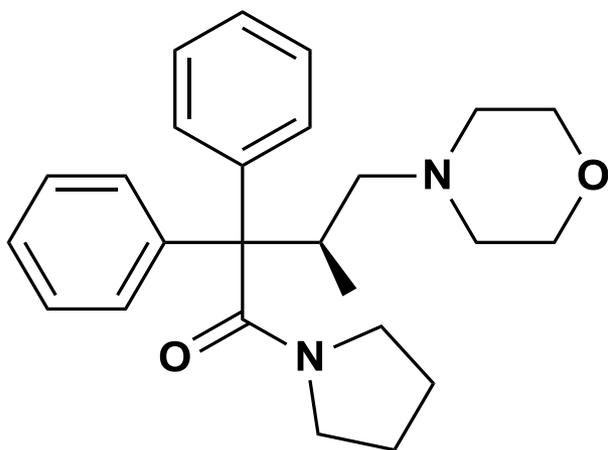
6R-(-)-Metadone



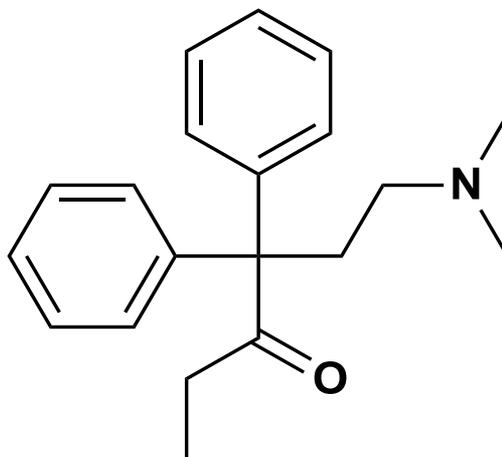
5S-(-)-Isometadone
(poco attivo)



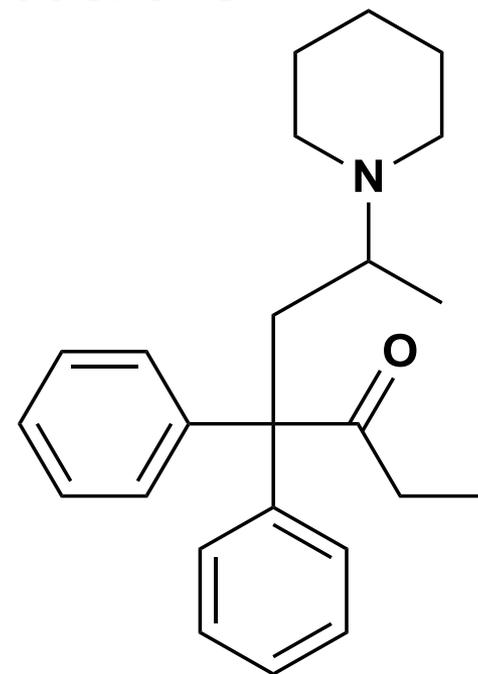
Fenadoxone



Destromoramide

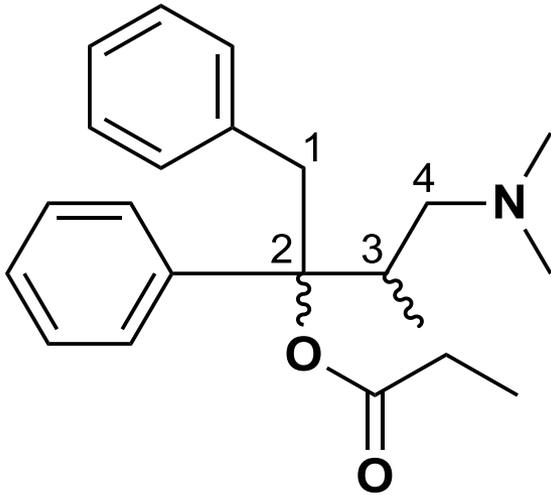


Normetadone
(antitussivo)

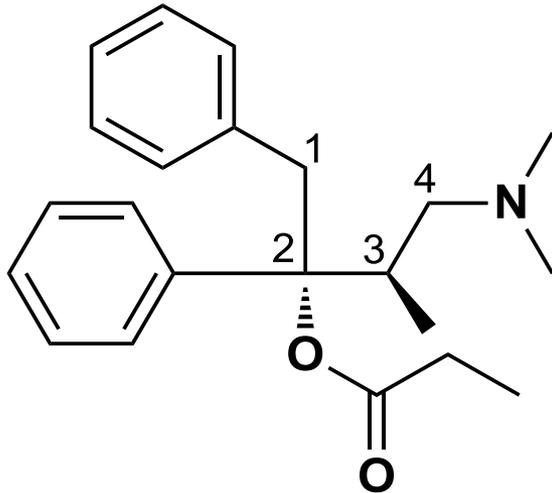


Dipipanone

Fenilpropilamine



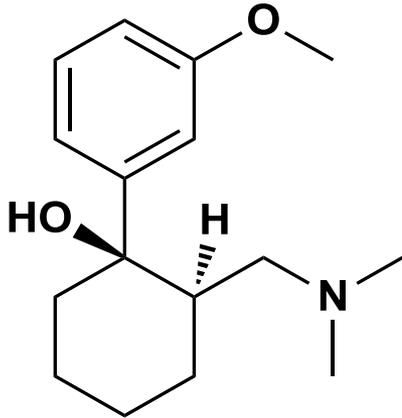
Propossifene



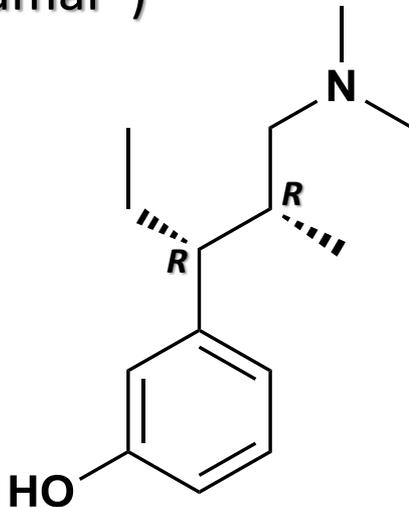
α -2S,3R-(+)-Destropropossifene

- Ottenuto per ulteriori modifiche alla catena carboniosa del metadone
- **Debole agonista μ** (1/15 attività della morfina)
- 2 centri chirali: l'isomero di interesse è l' **α -2S,3R-(+)-Destropropossifene**
- Scarsa tossicità e dipendenza
- Utilizzato nel trattamento da lieve a moderato

Altri Analgesici Oppioidi



Tramadolo
(Contramal®)



Tapentadolo
(Palexia®)

- Agonisti del recettore μ
- L'azione oppioide è dovuta a:
 - i. Anello aromatico legato a carbonio quaternario
 - ii. Distanza tra C quaternario e N terziario pari a 2 atomi di C
- Inibitori del reuptake di noradrenalina
- Il tramadolo favorisce anche il rilascio di serotonina dai neuroni pre-sinaptici
- Effetto analgesico comparabile a quello della codeina
- Scarsa tendenza a provocare depressione respiratoria e a fenomeni di tolleranza

Selettività degli oppioidi

Farmaci	μ	δ	κ_1	κ_3
Morfina	+++		+	+
Metadone	+++			
Etorfina	+++	+++	+++	+++
Levorfanolo	+++		NA	+++
Fentanil	+++			
Naloxone	---	-	--	--
Naltrexone	---	-	---	--
Diprenorfina	---	--	---	---
Nalorfina	---		+	+++
Pentazocina	P		++	+

+ Agonista

- Antagonista

P Agonista Parziale

NA Dato inopportuno o inadeguato

Tabella Comparativa degli Oppiacei

Molecola	Potenza relativa	Rapporto dose iv/os	Durata d'azione (ore)
Morfina	1	1:6	4-5
Idromorfone	6	1:5	4-5
Codeina	0.1	1:2	3-4
Ossicodone	1	Solo os	3-4
Tramadolo	0.3	1:1	3-4
Buprenorfina	30	1:2	6-8
Metadone	4	1:1	8-12
Destropropossifene	0.05	Solo os	6
Meperidina	0.3	1:4	2-3
Fentanil	100	Solo iv	20 min
Remifentanil	100	Solo iv	10 min

Selettività dei peptidi oppioidi

Farmaci	μ	δ	κ_1	κ_3
[Leu ⁵]-enkephalin	+++	+++		
[Met ⁵]-enkephalin	+++	+++		
β -Endorphin	+++	+++		
Dynorphin A	+		+++	NA
Dynorphin B	+	+	+++	NA
α -Neoendorphin	+	+	+++	NA
β -Neoendorphin	+	+	+++	NA

+ Agonista

- Antagonista

P Agonista Parziale

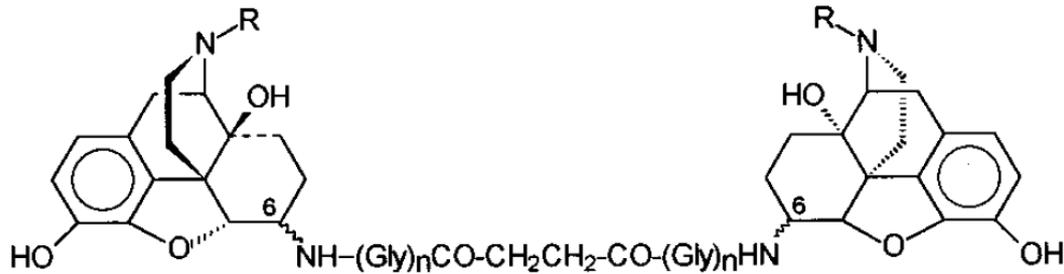
NA Dato inopportuno o inadeguato

Peptidi oppioidi endogeni

- **[Leu⁵]enkephalin** Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu
- **[Met⁵]enkephalin** Tyr-Gly-Gly-Phe-Met
- **Dynorphin A** Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Ile-Arg-Pro-Lys-Trp-Asp-Asn-Gln
- **Dynorphin B** Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Thr-Ser-Glu-Lys-Ser-Gln-Thr-Pro-Val-Thr-Leu-...-Gly³¹-OH
- **β-Endorphin** Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Arg-Lys-Tyr-Pro-Lys
- **α-Neoendorphin** Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Lys-Tyr-Pro-Lys
- **β-Neoendorphin** Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Arg-Lys-Tyr-Pro-Lys

Endorphins = endogenous morphine peptides

Oppioidi: Ligandi Bivalenti



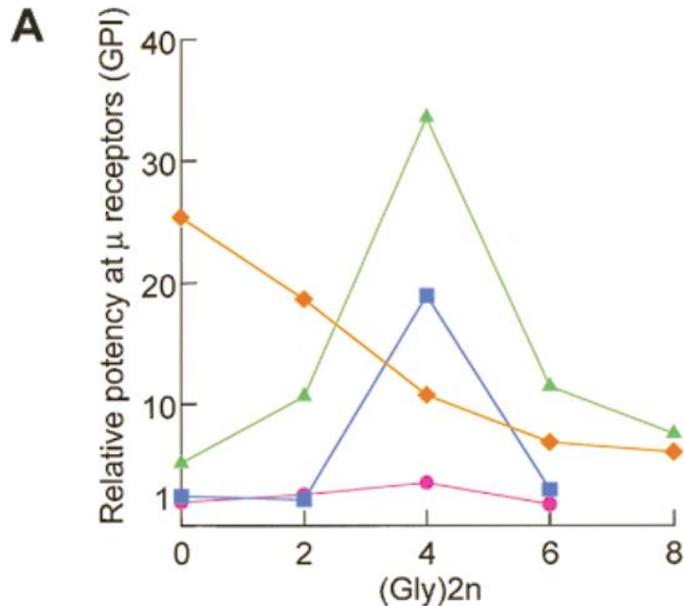
1 (6 β -series), R = CH₃

2 (6 α -series), R = CH₃

3 (6 β -series), R = CH₂CH(CH₂)₂

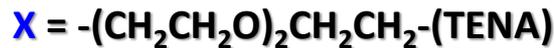
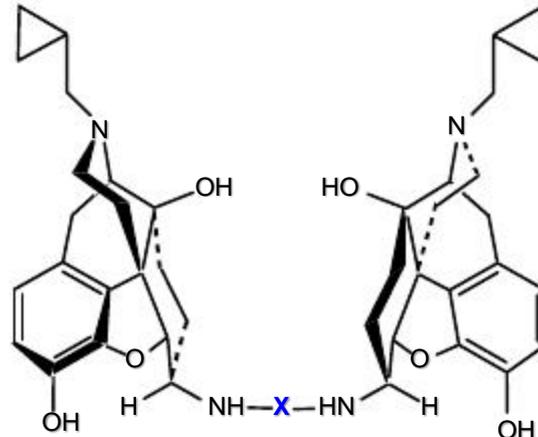
Agonisti

Antagonisti



La potenza è rapportata ai corrispondenti ligandi monovalenti dotati di *spacer* «cappato»

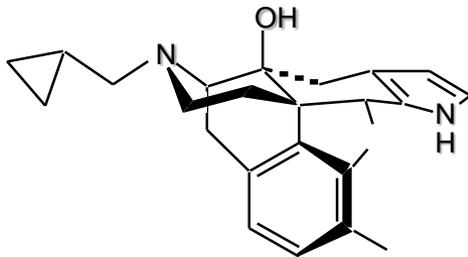
Oppioidi: Ligandi Bivalenti



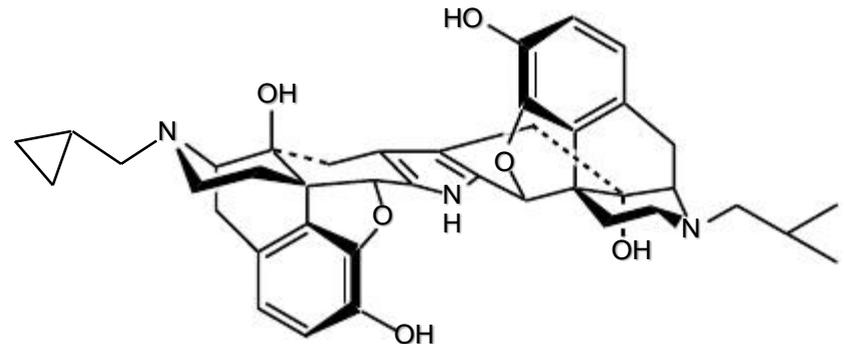
κ -antagonista



$\left\{ \begin{array}{l} n = 2 \text{ } \mu\text{-antagonista} \\ n = 0 \text{ } \kappa\text{-antagonista} \end{array} \right.$



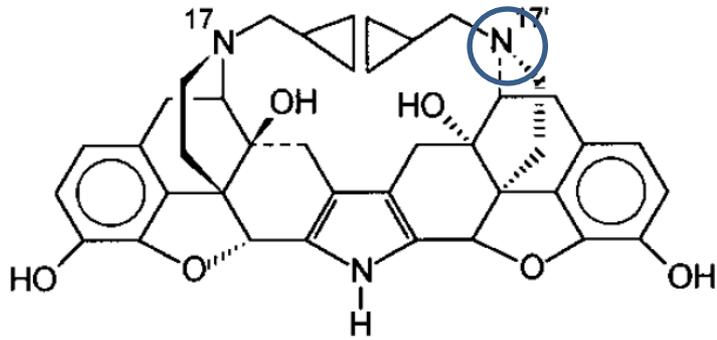
**Antagonista
non selettivo**



**Norbinaltorfimina
(norBNI)**

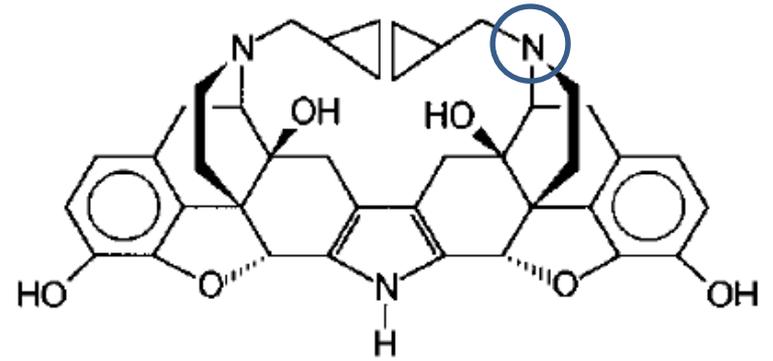
**Antagonista
 κ -selettivo**

Sviluppo di Ligandi Bivalenti κ -selettivi



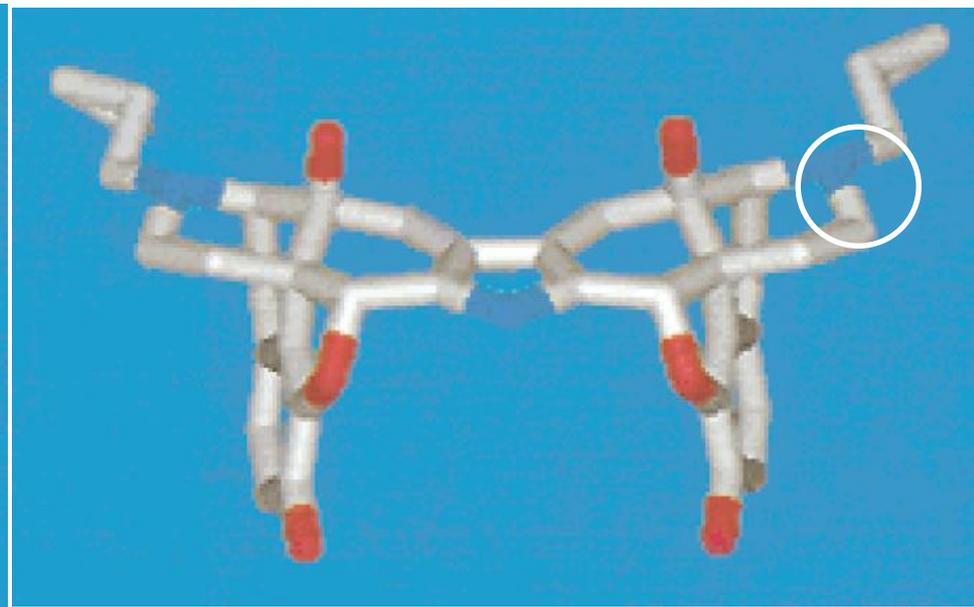
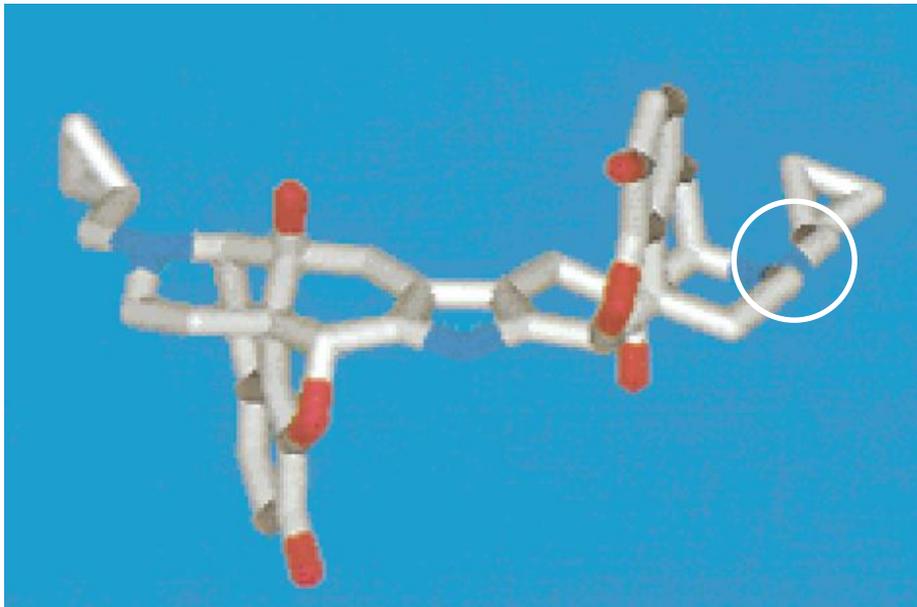
Norbinaltorphimine (norBNI)

Agonista κ -selettivo



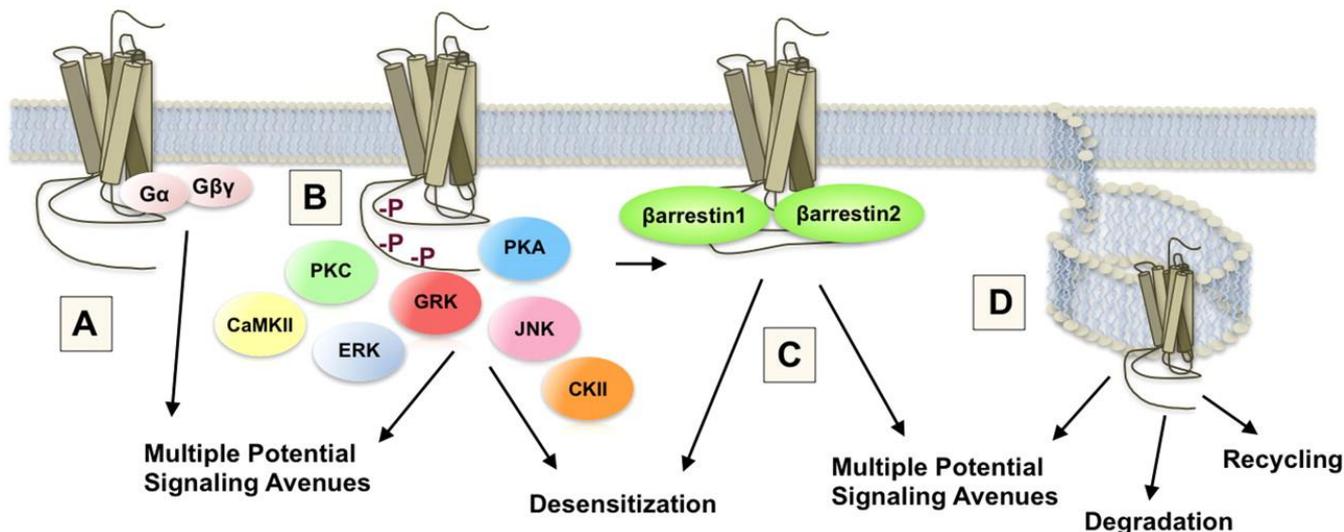
Meso-Norbinaltorphimine (meso-norBNI)

Potente Antagonista κ -selettivo



β -arrestine

- Le β -arrestine regolano i recettori μ in diversi modi:
 - Dopo la fosforilazione del recettore le β -arrestine si legano al recettore impedendo che la proteina G si leghi nella porzione intracellulare; questo determina desensibilizzazione del recettore anche in presenza dell'agonista
 - Le β -arrestine legate al recettore μ possono promuovere l'endocitosi, il reclutamento da parte delle ubiquitin-ligasi E3 e la conseguente degradazione del recettore
- In assenza dell'effetto desensibilizzante delle β -arrestine, principalmente la 2, si ottiene una risposta maggiore al trattamento con la morfina



β -arrestine

Recettori oppioidi

- Non tutti gli agonisti μ producono un maggiore effetto analgesico in assenza dell'effetto desensibilizzante delle β -arrestine.
- In assenza della β -arrestina 2 la morfina produce un maggiore effetto analgesico, minore tolleranza, minore dipendenza, minore costipazione e minore soppressione del centro del respiro.
- Il metadone, il fentanyl e l'etorfina producono un effetto identico in topi KO per la β -arrestina 2.

β -arrestine

Farmaci oppioidi

- La morfina induce facilmente tolleranza, dipendenza, costipazione e soppressione del centro del respiro
- Metadone, il fentanyl e l'etorfina hanno minori effetti collaterali e difficilmente inducono tolleranza e dipendenza
- L'assenza di questi effetti collaterali sembra essere correlata con l'assenza dell'effetto desensibilizzante e quindi una minore azione delle β -arrestine
- Questa minore azione è correlata la capacità di un ligando di indurre transizioni conformazionali nei recettori che permettono alle molecole di selezionare preferenzialmente la cascata della proteina G sottesa o quella della β -arrestina