



Интегрисане академске студије фармације

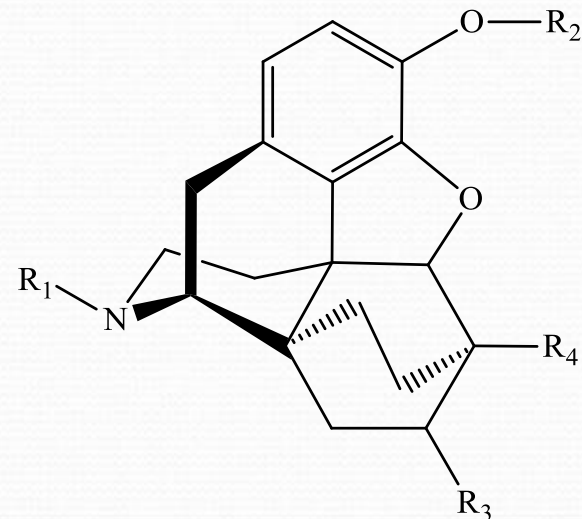
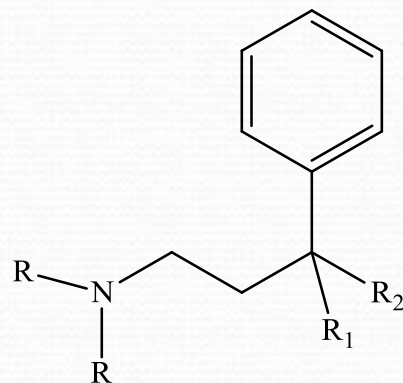
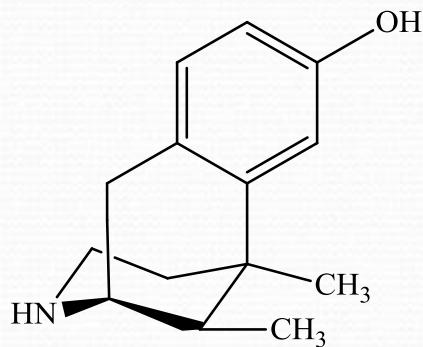
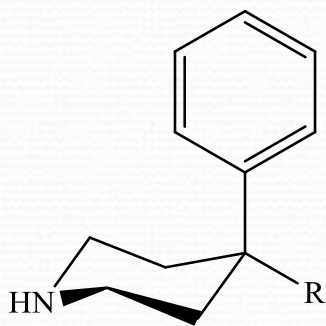
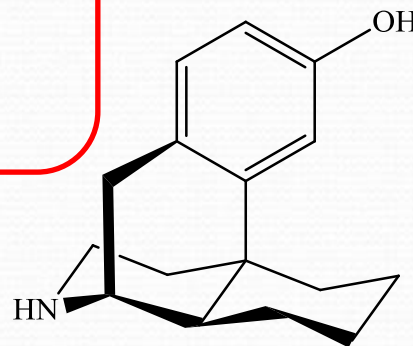
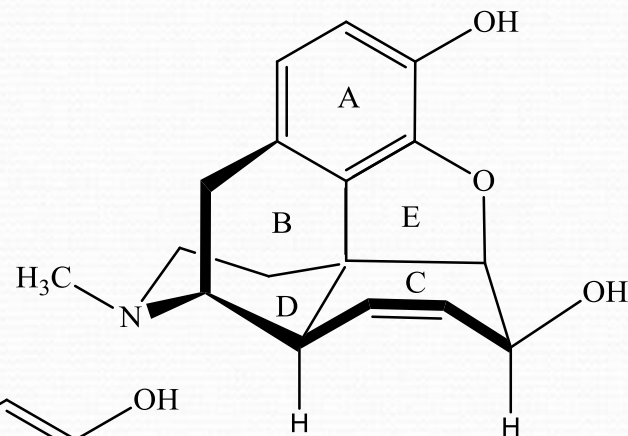
В20 Фармацеутска хемија 2

7. Опиоидни аналгетици – други део

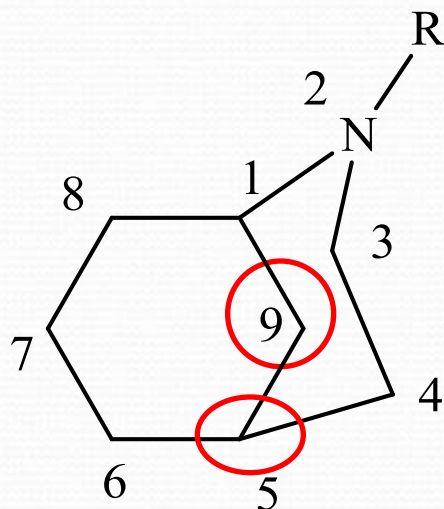
доц. др Милош В. Николић

Групе опиоидних аналгетика

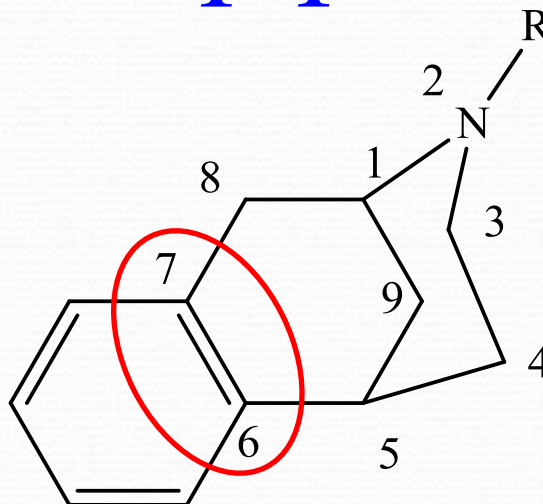
- 1) Морфин и његови деривати
- 2) Морфинани
- 3) Фенилпиперидини (петидини)
- 4) Диметилбензоморфани (бензазоцини)
- 5) Фенилпропиламини (метадони)
- 6) Орвиноли (орипавини)
- 7) Опиоиди различитих структура



(6,7)-бензоморфани



морфан

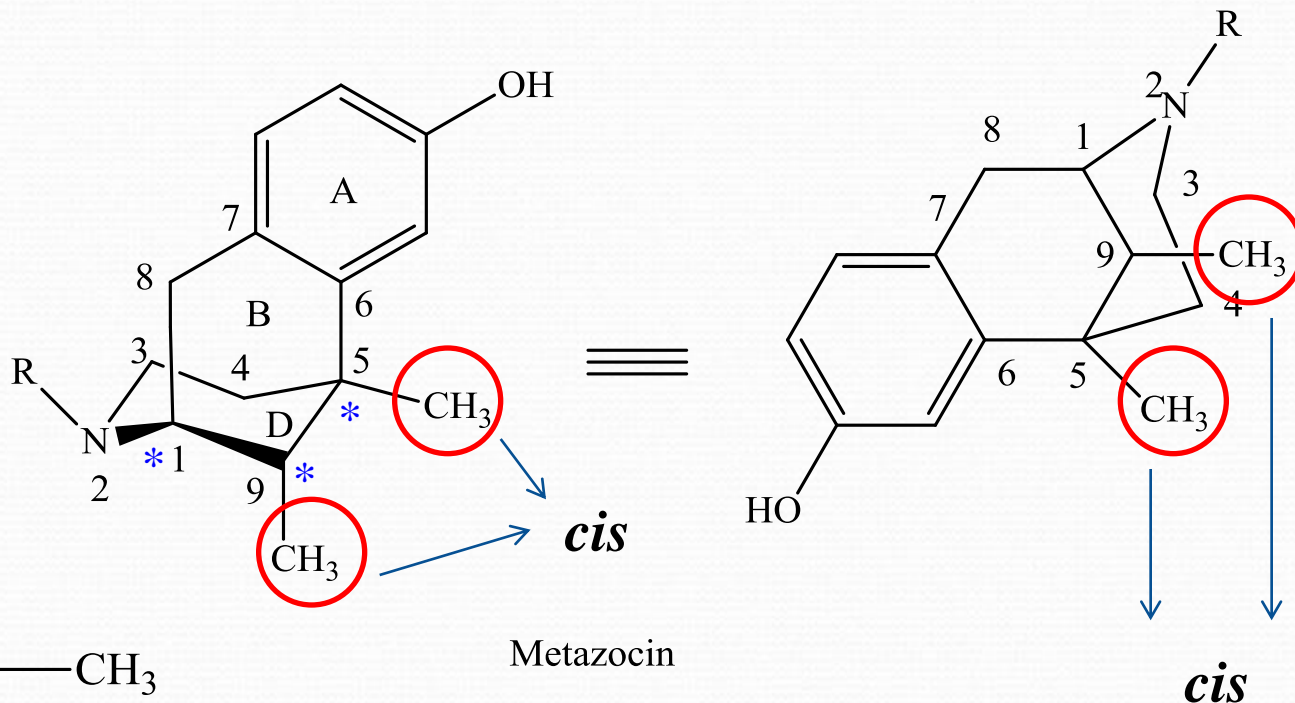


6,7-бензоморфан

- Отварањем прстенова С и Е у структури морфина добијени су бензоморфани (**бензацини**).
- Добри су аналгетици, имају мању склоност ка изазивању зависности, једноставнији су за синтезу.

(6,7)-бензоморфани

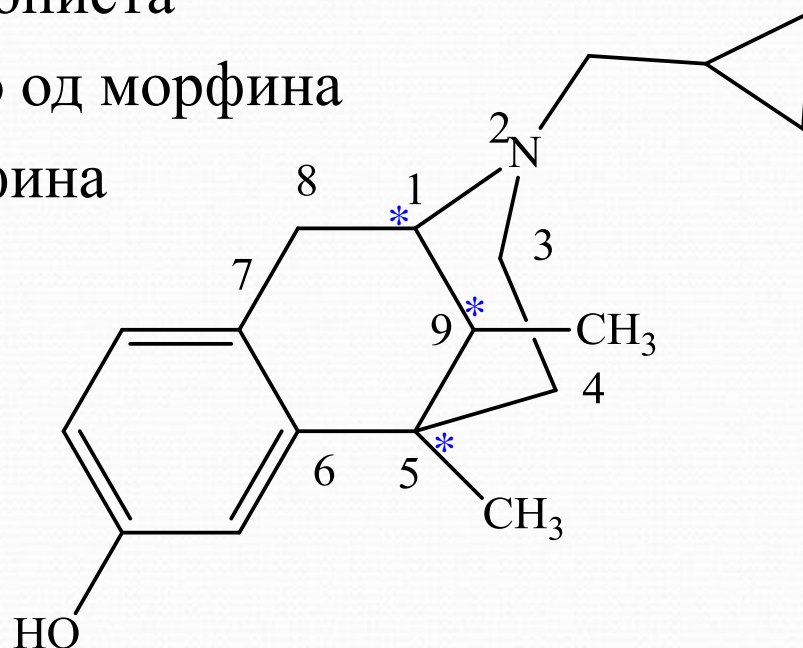
(-) **пентазоцин** (парцијални агониста/антагониста) агониста к-рецептора, слаб антагониста μ -рецептора.



2-диметилалил-5,9-диметил-2'-хидроксибензоморфан

(6,7)-бензоморфани

- Циклазоцин
- Парцијални агониста/антагониста
- 40 x јаче аналгетско дејство од морфина
- 100 x потентнији од налорфина
- Лечење зависности

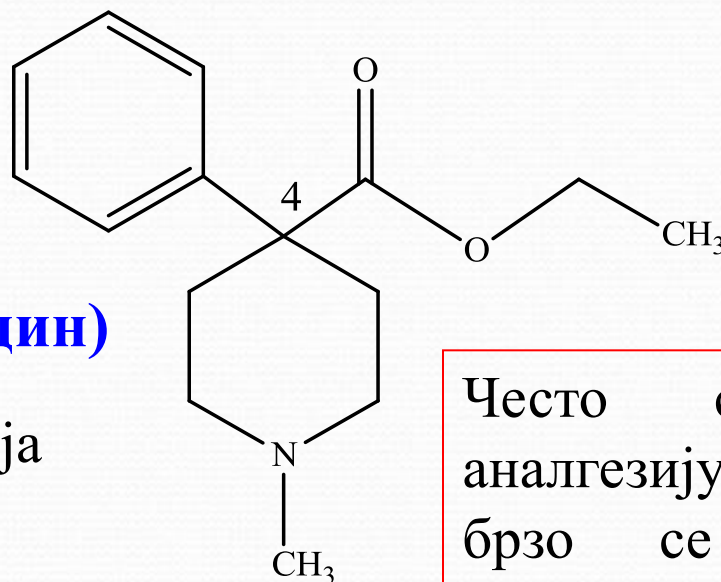


2-(циклопропилметил)-5,9-диметил-2'-хидроксибензоморфан

4-фенилпиперидини

Деривати 4-фенилпиперидинкарбоксилне киселине

- Настали су елиминацијом прстенова В, С и Е из структуре морфина: задржали ароматични прстен, кватернерни С атом и терцијарни амин.
- N-метил-4-фенилпиперидинкарбоксилна киселина је неактивна
- активни су естри



Меперидин (петидин)

деметилација



Нормеперидин

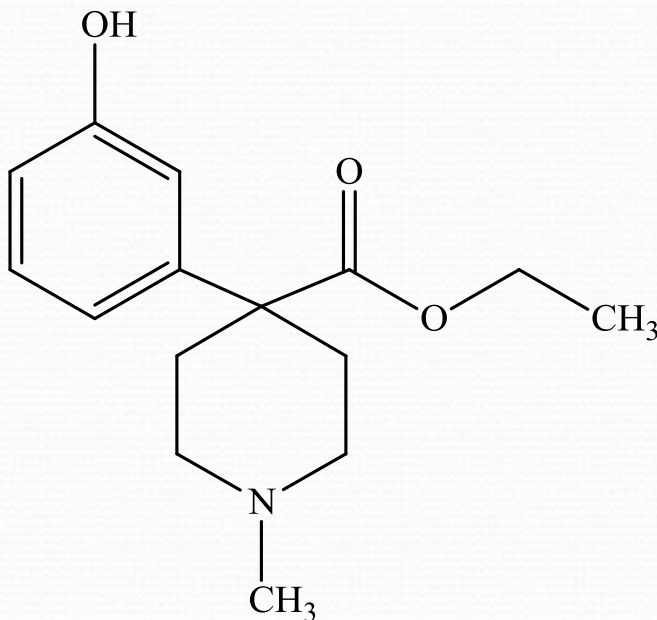
Екситација ЦНС-а

Често се користи за
аналгезију током порођаја,
брзо се елиминише из
организма новорођенчета,
појачава контракције утеруса.

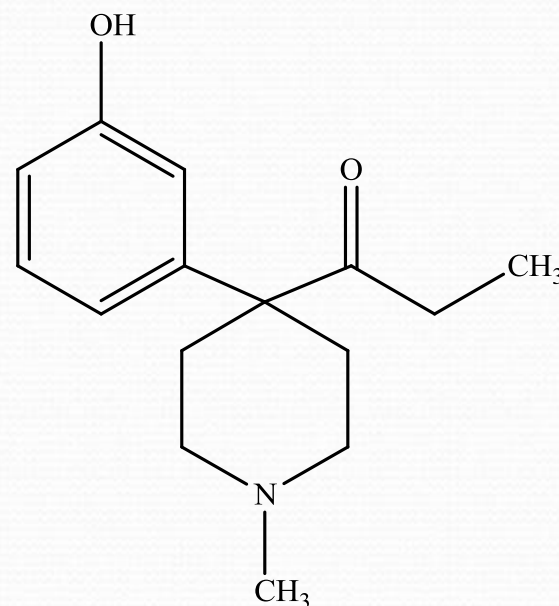
4-фенилпиперидини

Деривати 4-фенилпиперидинкарбоксилне киселине

- **хидроксипетидин** показује јаче дејство због смањене електронске густине на кватернерном С атому.
- Карбонилна група **кетобемидона** још јаче привлачи електроне, осиромашује кватернерни С атом и појачава дејство.



хидроксипетидин (бемидон)

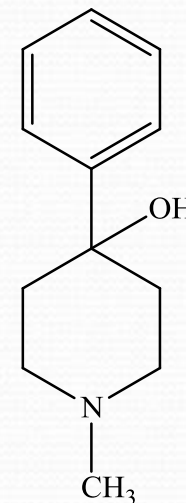


кетобемидон

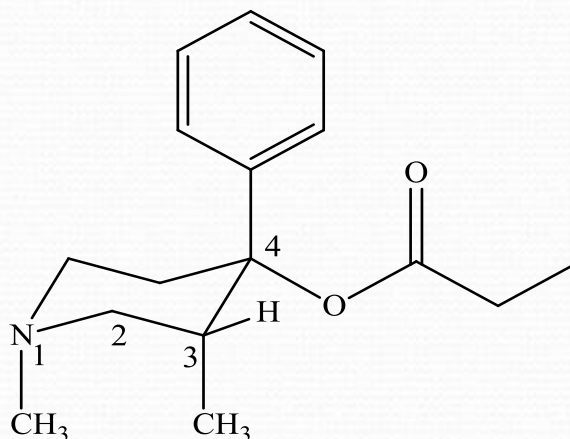
4-фенилпиперидини

Деривати 4-фенилпиперидинола

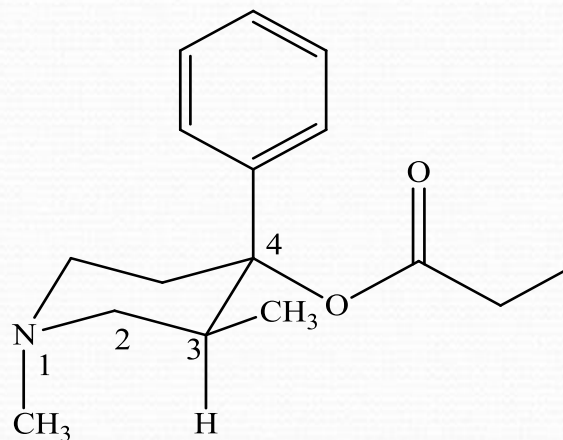
- не садрже кватернерни С атом
- N-метил-4-фенилпиперидинол нема дејство
- активни су естри aminoalkohola пиперидинола



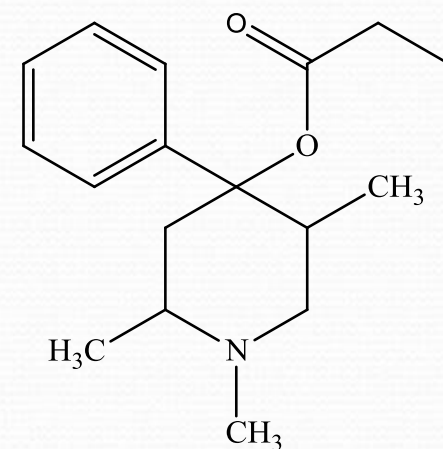
**N-метил-
4-фенилпиперидинол**



1-2 x jace dejstvo od morfina



5-9 x jace dejstvo od morfina



промедол

алфапродин

CH₃(C3): фенил радикал (C4)

trans: a,a

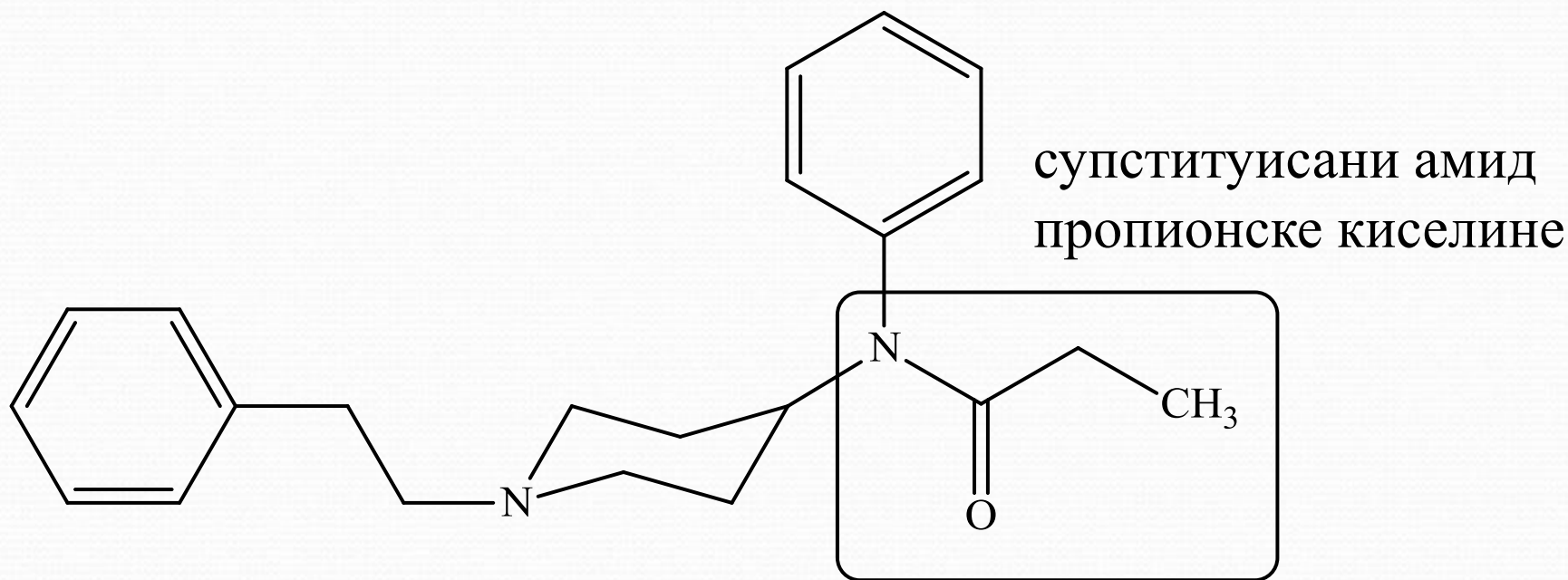
бетапродин

CH₃(C3): фенил радикал (C4)

cis: e,a

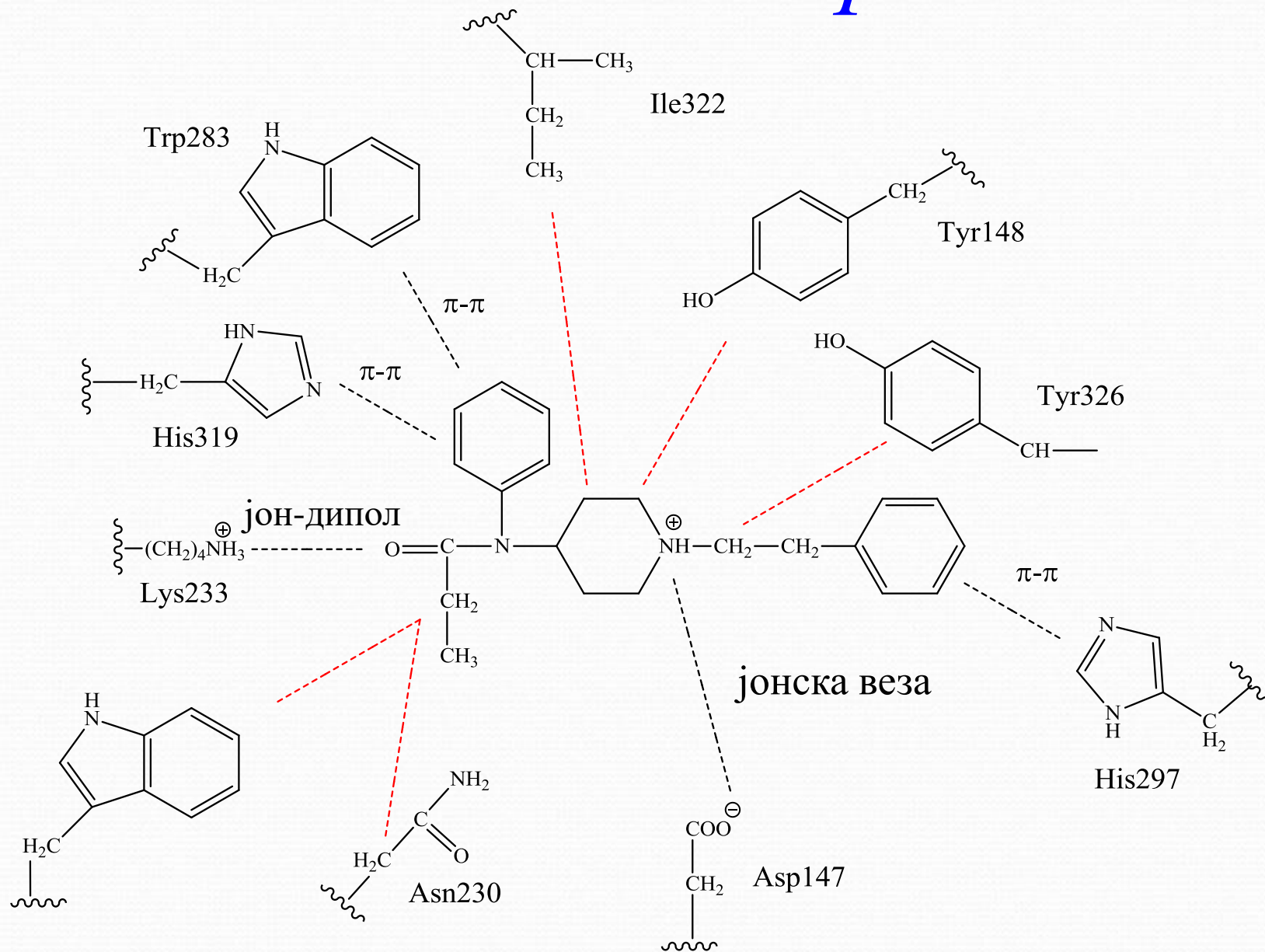
4-анилидопиперидини

- **Фентанил** снажан аналгетик - анестезија.
- Хроничан бол – трансдермални фластери
- 100 x јачи агониста μ -рецептора од морфина
- Постоперативна терапија бола



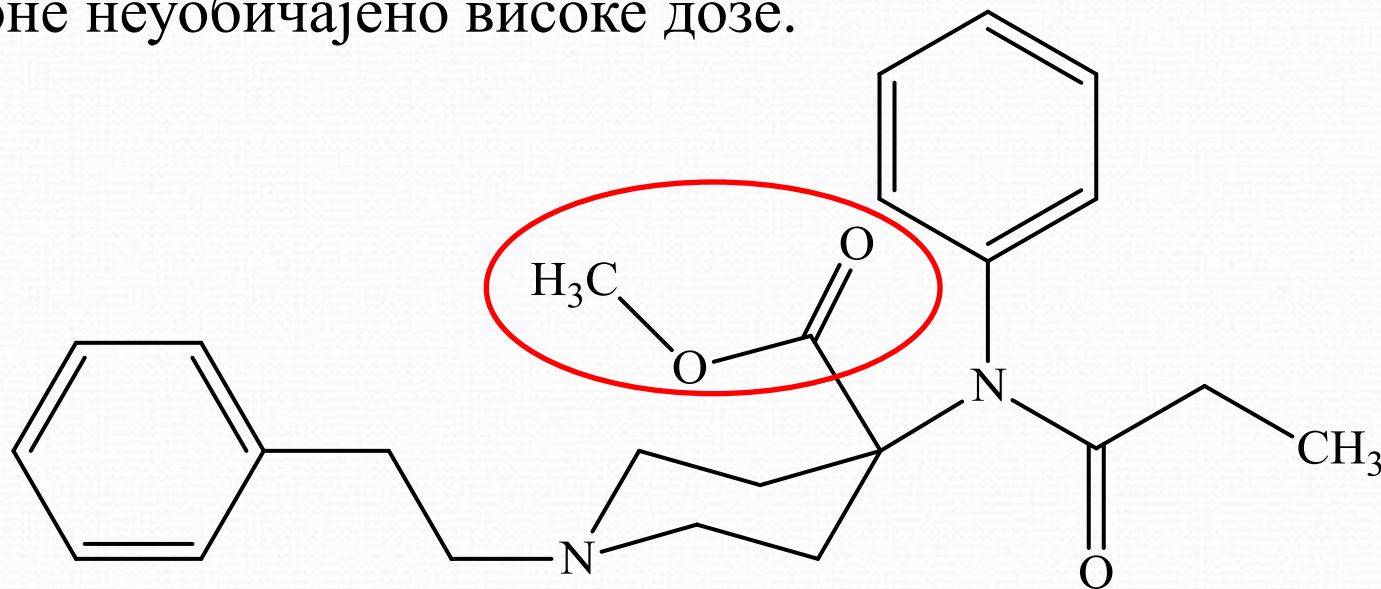
Испољава мање нежељених ефеката на кардиоваскуларни систем.

4-анилидопиперидини



4-анилидопиперидини

- 5000 пута јачи од морфина.
- Користи се у ветерини.
- Може се применити у облику аеросола.
- Дејство му се може поништити антагонистима морфина мада су потребне неубичајено високе дозе.

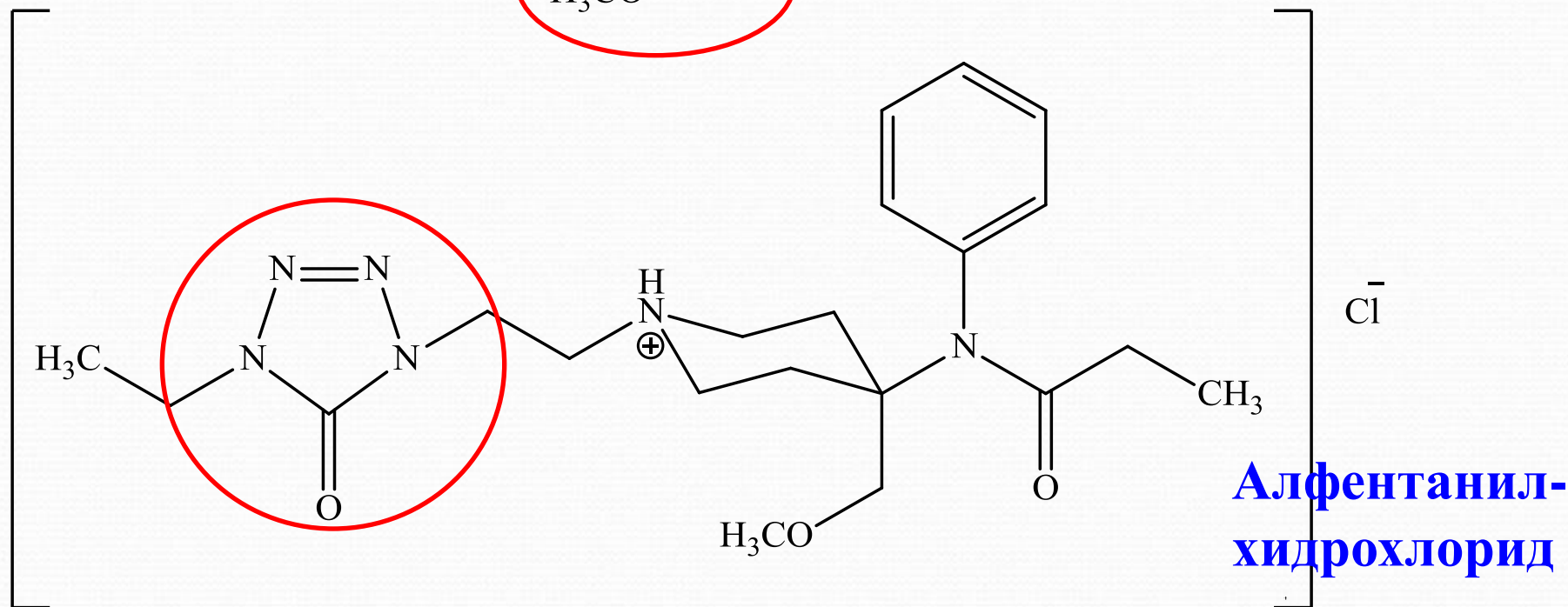
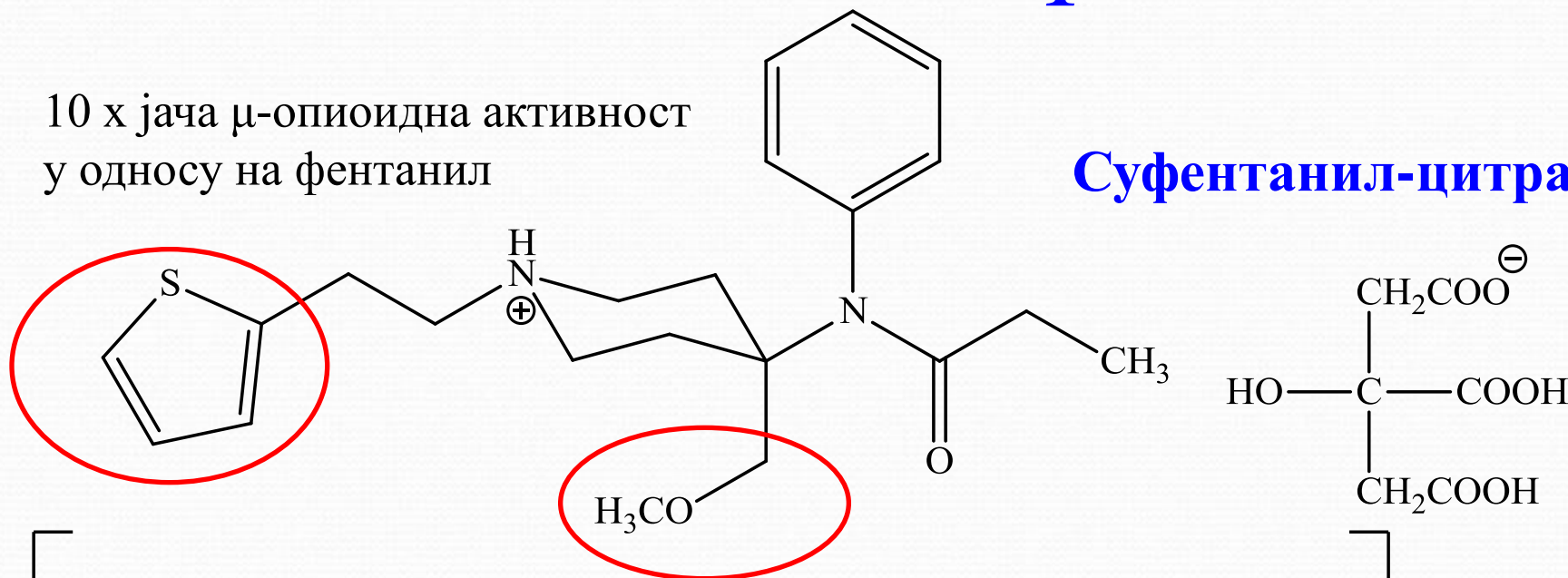


карфентанил

4-анилидопиперидини

10 x јача μ -опиоидна активност
у односу на фентанил

Суфентанил-цитрат



4-анилидопиперидини



Ремифентанил

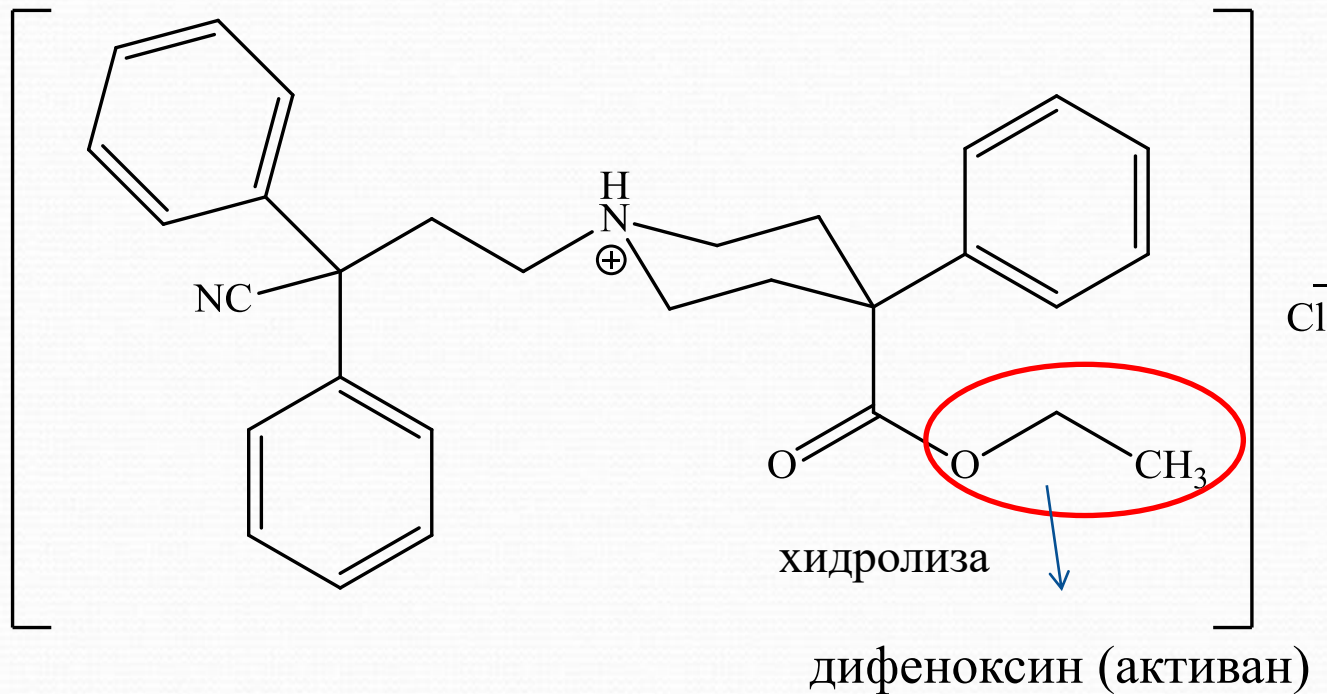
Користи се у оквиру опште анестезије као аналгетик и седатив. Има ултра кратко дејство – “*soft drug*”, 2 x снажнијег дејства од фентанила.

хидролиза

неактиван метаболит

Опиоиди антидијароици

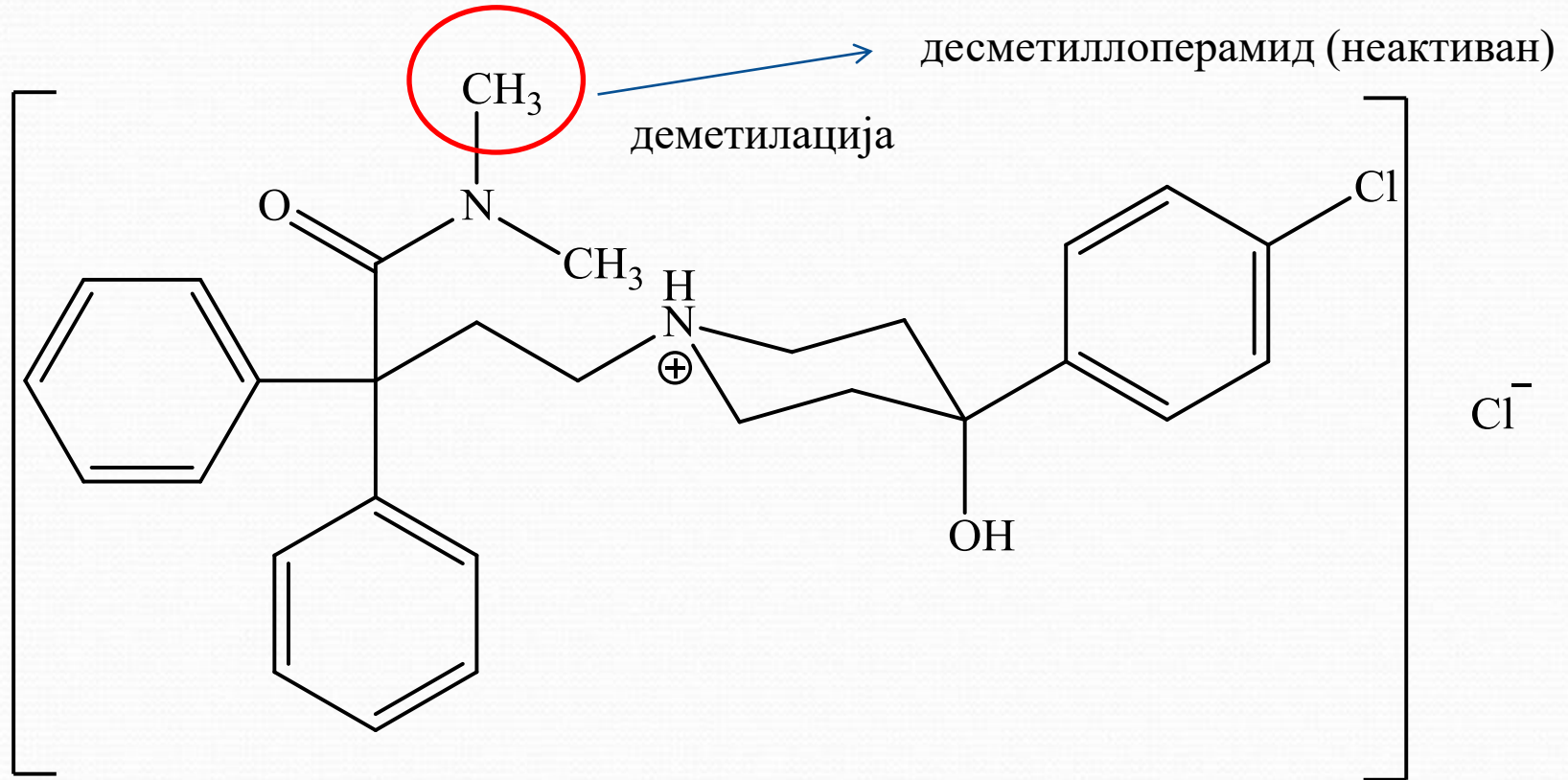
Модификацијом у структури 4-фенилпиперидина добијају се опиоидни агонисти који се везују за μ - и δ -рецепторе и инхибирају перисталтику црева, пошто делују локално на периферне рецепторе у ГИТ-у.



Дифеноксилат-хидрохлорид

У комбинацији са атропином користи се за лечење дијареје.

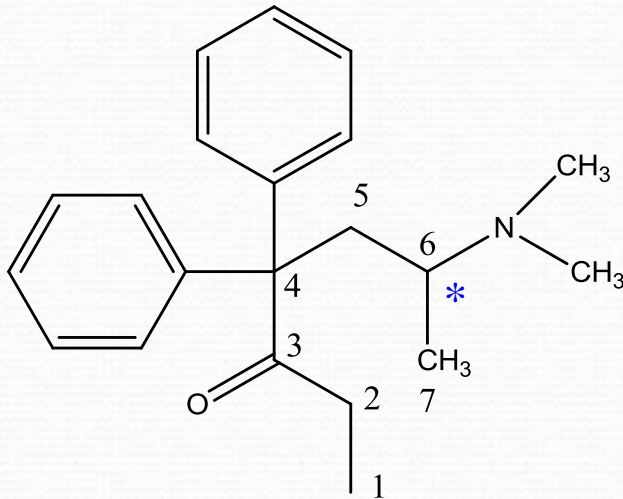
Опиоиди антидијароици



Лоперамид-хидрохлорид

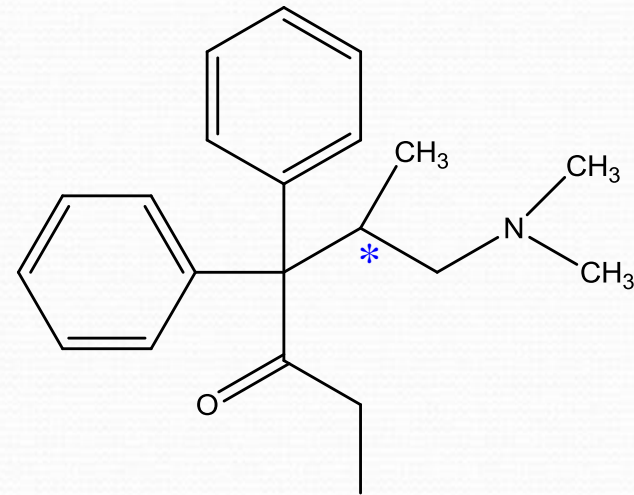
Дериват дифенилпиперидинбутанамида. Широко се примењује као антидијароик избора код болести путовања.

Метадони



(±) metadon

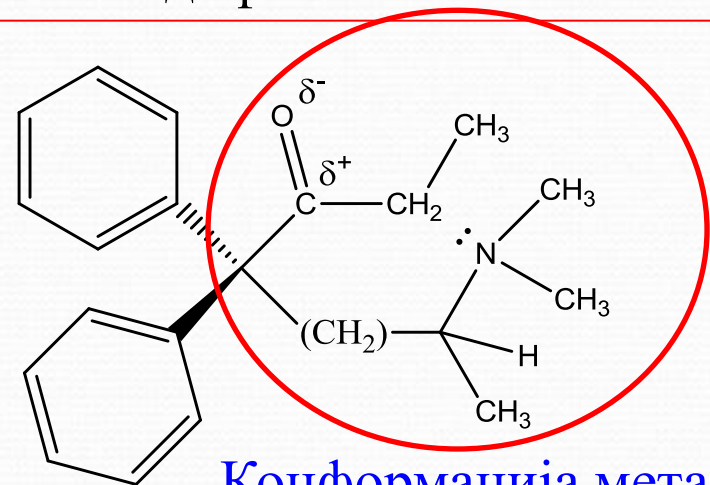
6-диметиламино-4,4-дифенил-
3-хептанон



(±) izometadon

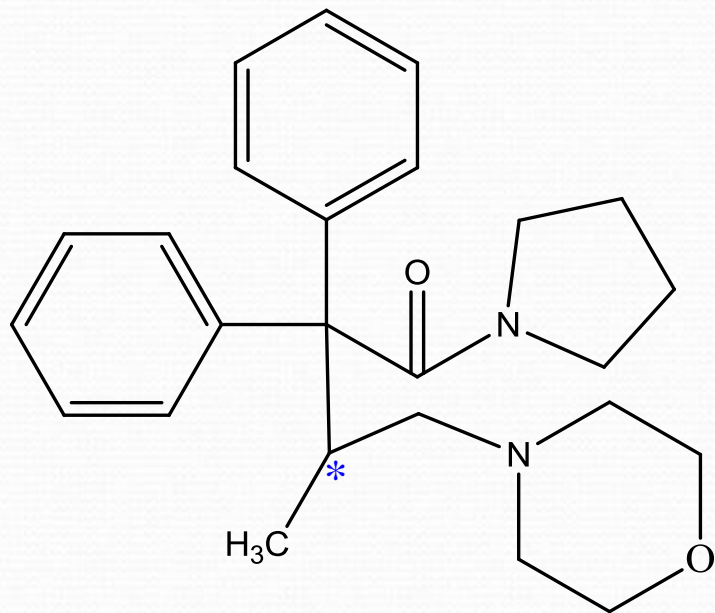
6-диметиламино-5-метил-4,4-
дифенил-3-хексанон

- Има дуже дејство од морфина
- Користи се у облику рацемата
- *R* изомер активнији
- норметадон (6-деметил дериват метадона)

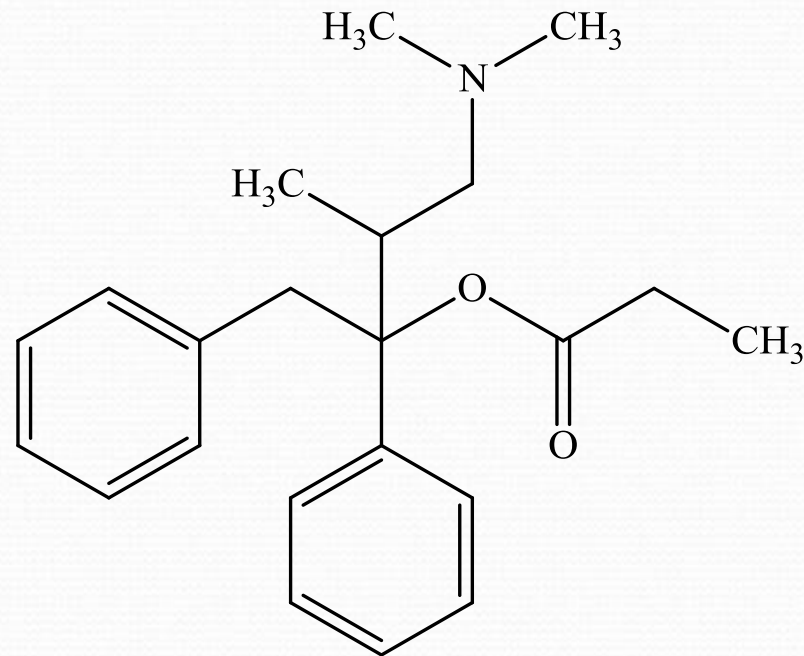


Конформација метадона

Метадони



(+) dekstromoramid

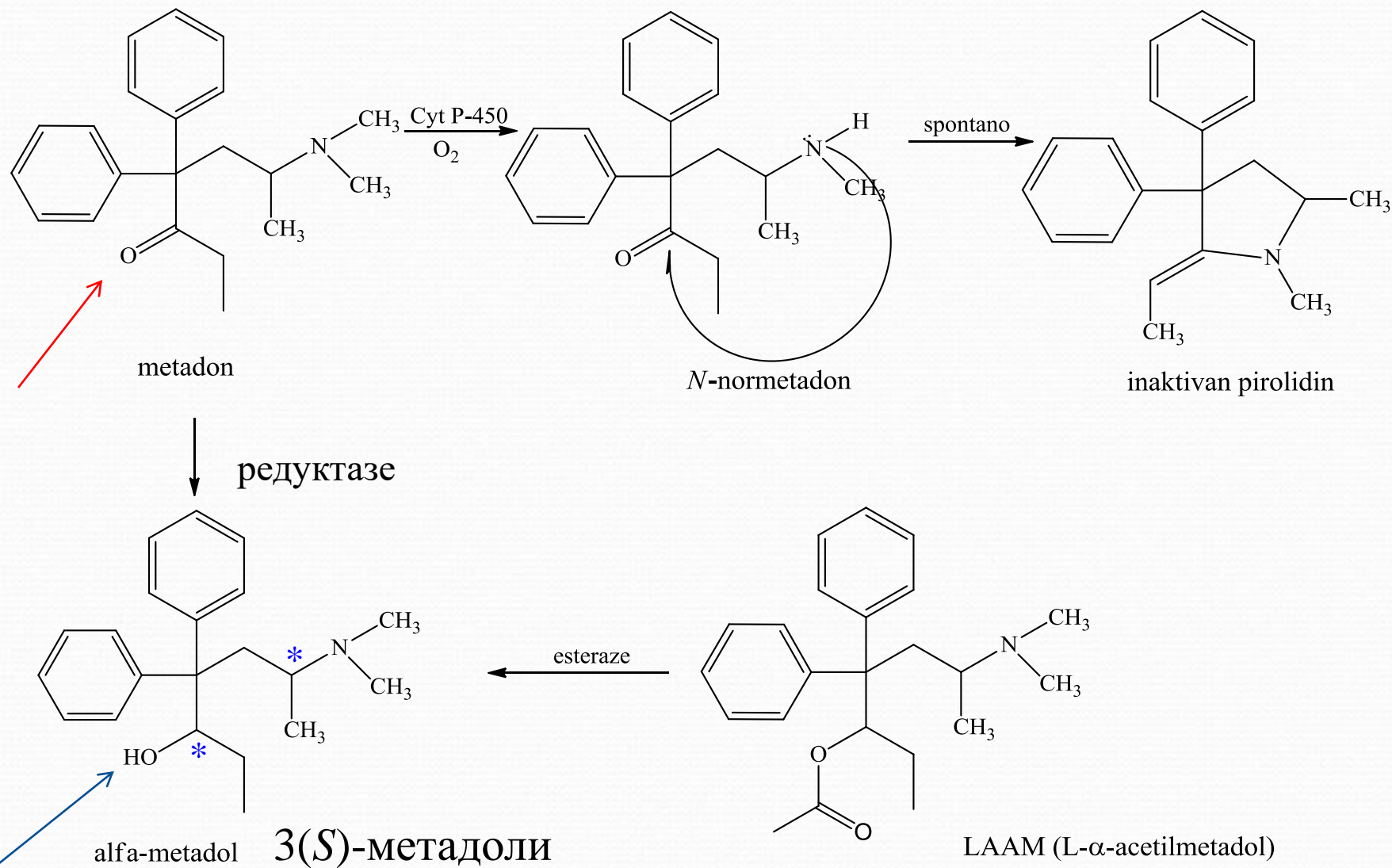


(+) propoksifen

- **Декстроморамид** - дериват изометадона, 3 пута активнији од морфина, (+) 2 x активнији од рацемата, левоморамид неактиван
- **Декстпропоксифен** има слабије аналгетичко дејство од морфина, иста нежељена дејства, *Beers* критеријум, левопропоксифен антитусик

Метадоли

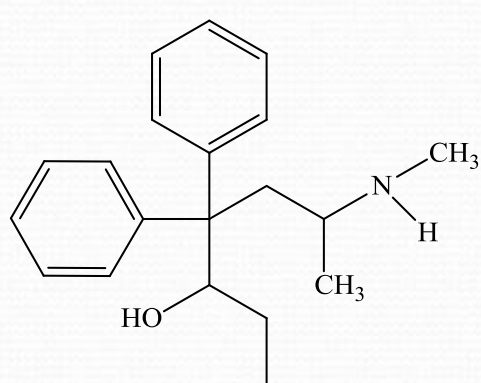
Метаболизам метадона и LAAM I



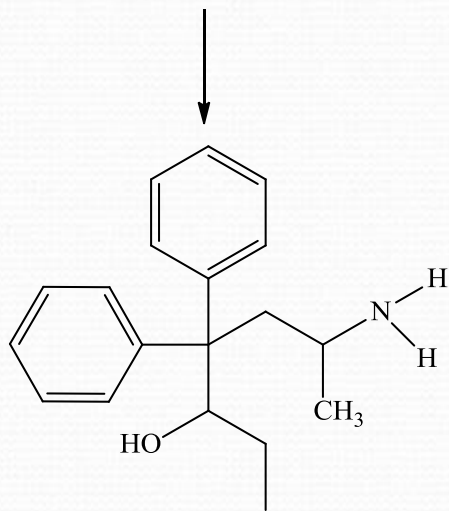
Метаболизм метадона и LAAM II

alfa-metadol

Cyt P-450 O₂

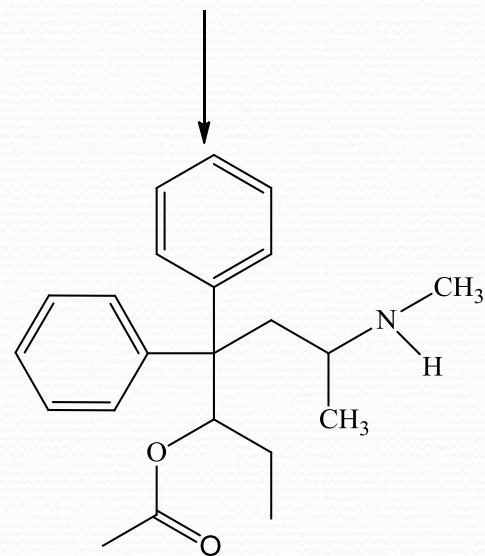


alfa-*N*-normetadol (aktivan)

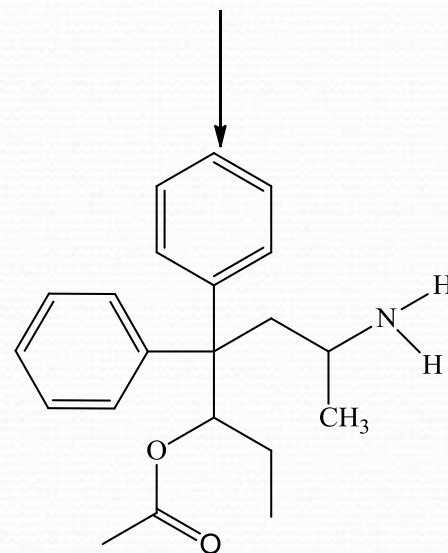


alfa-*N,N*-dinormetadol (aktivan)

LAAM (L- α -acetylmetadol)



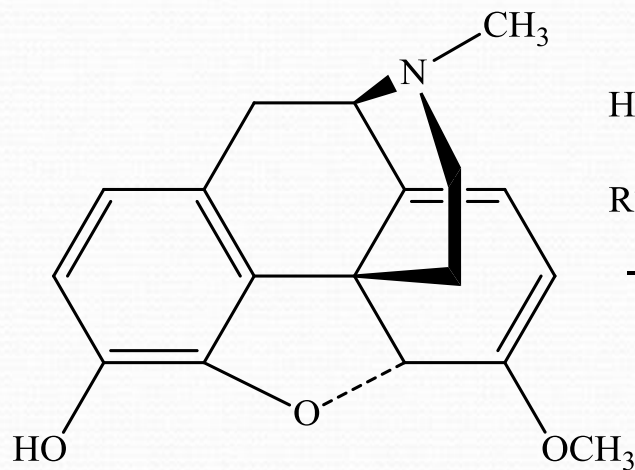
nor-LAAM (aktivan)



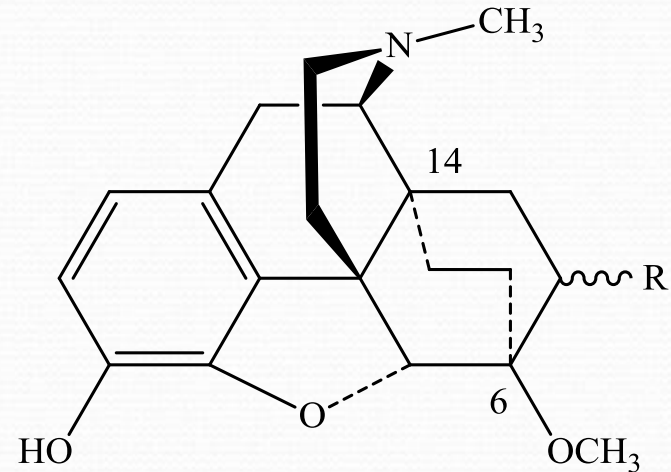
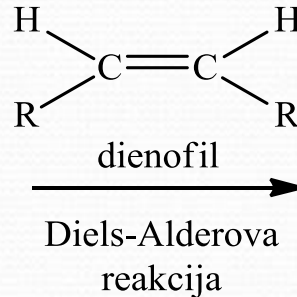
dinor-LAAM (aktivan)

Ендоетано деривати (орипавини)

- Ендоетано деривати (орипавини) добијени су полусинтезом из алкалоида тебаина.



О-3-деметил тебаин



Општа формула орипавина

- Синтетисани су са циљем да се добију конформационо ригидне структуре које се везују за рецептор и испољавају дејство парцијалног агонисте

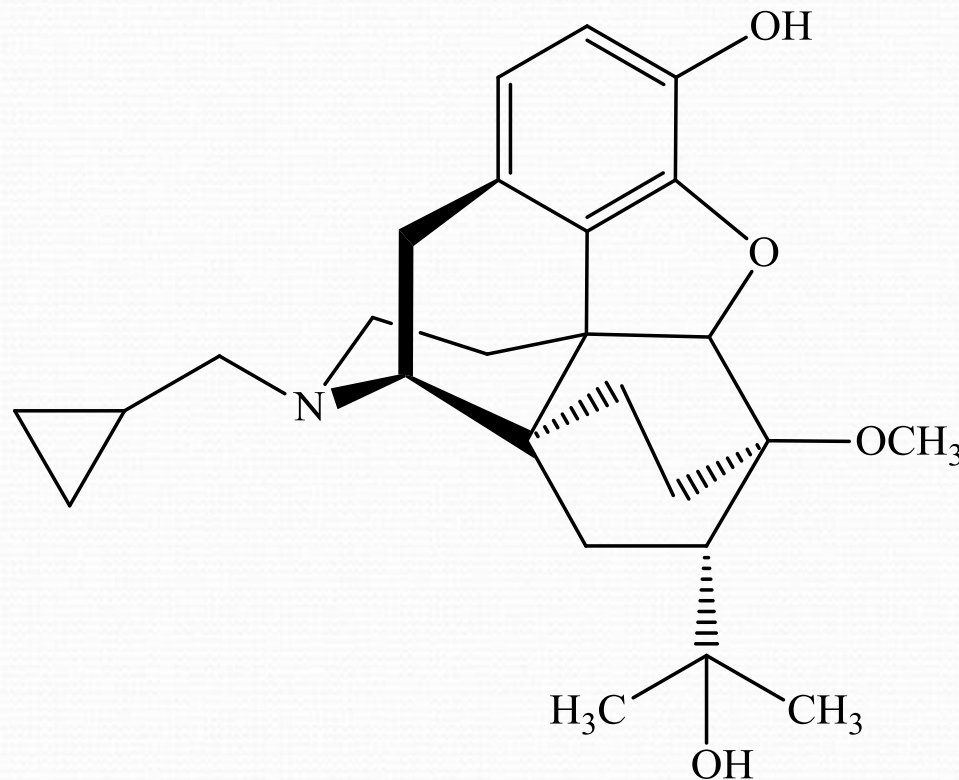
Ендотано деривати (орипавини)

- Орипавини у прстену имају ендотански мост који структуру чини нефлексибилном.
- Синтезом опиоида круте структуре ограничена је ротација и број могућих конформера који би могли да испоље нежељене ефекте а заступљена је конформација која одговара рецептору и понаша се као парцијални агониста.
- Дипренорфин
- Бупренорфин

Ендоетано деривати (орипавини)

Дипренорфин најјачи комерцијално доступни опиоидни антагонист 100 x јачи од налорфина

Користи за сузбијање ефеката најјачих опиоида са високим афинитетом везивања у ситуацијама када налоксон не делује.

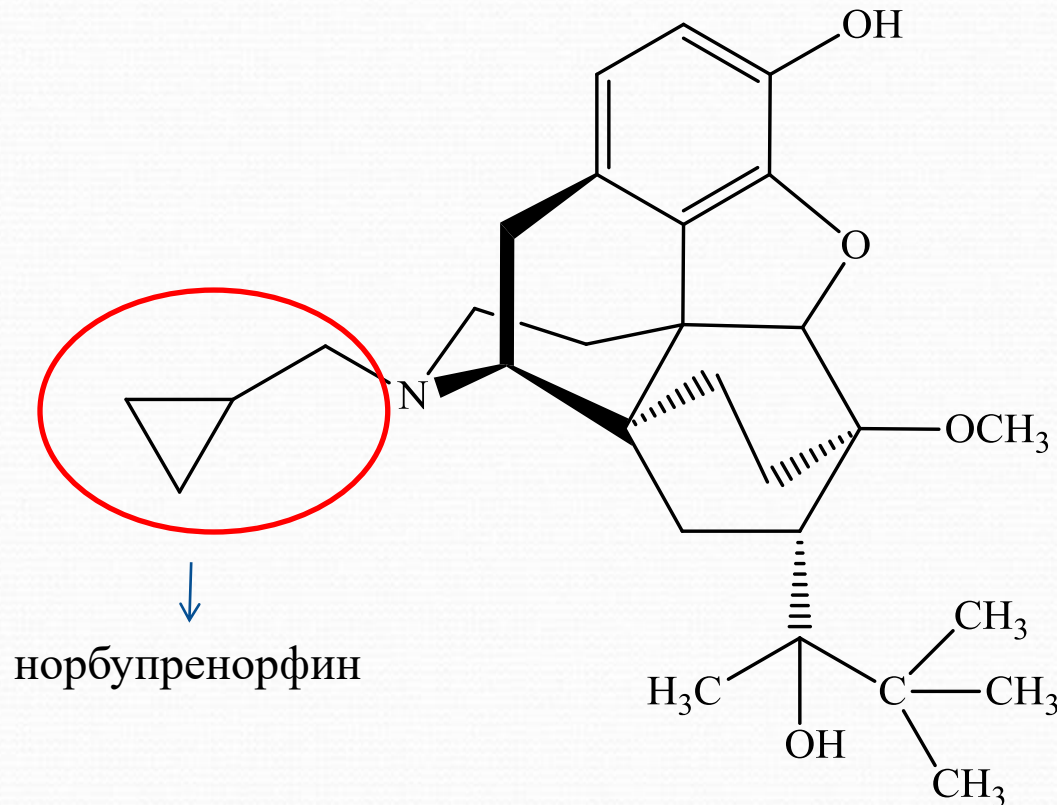


дипренорфин

Ендоетано деривати (орипавини)

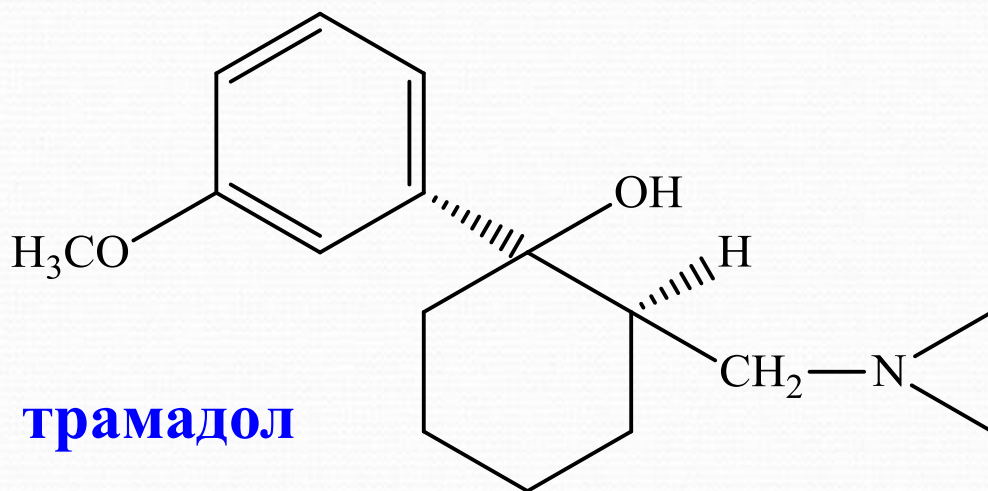
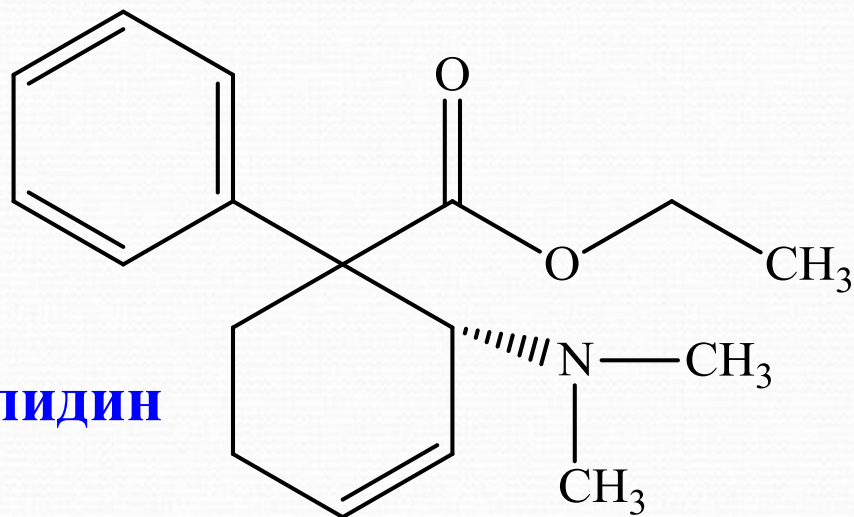
Бупренорфин - липофилно једињење показује активност парцијалног агонисте μ -рецептора и слабог антагонисте κ -рецептора. Користи се за лечење опиоидне зависности, акутног и умереног хроничног бола.

Користи се сублингвално и у виду трансдермалног фластера.

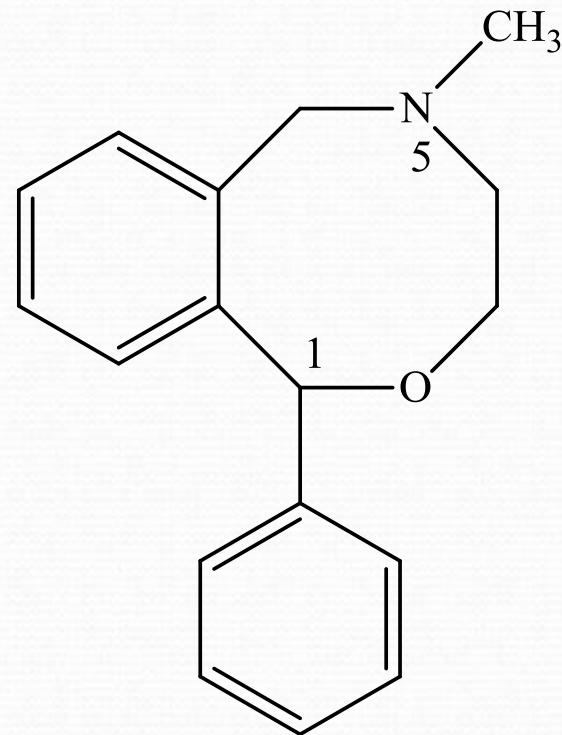


Опиоидни аналгетици различитих структура

ТИЛИДИН



трамадол

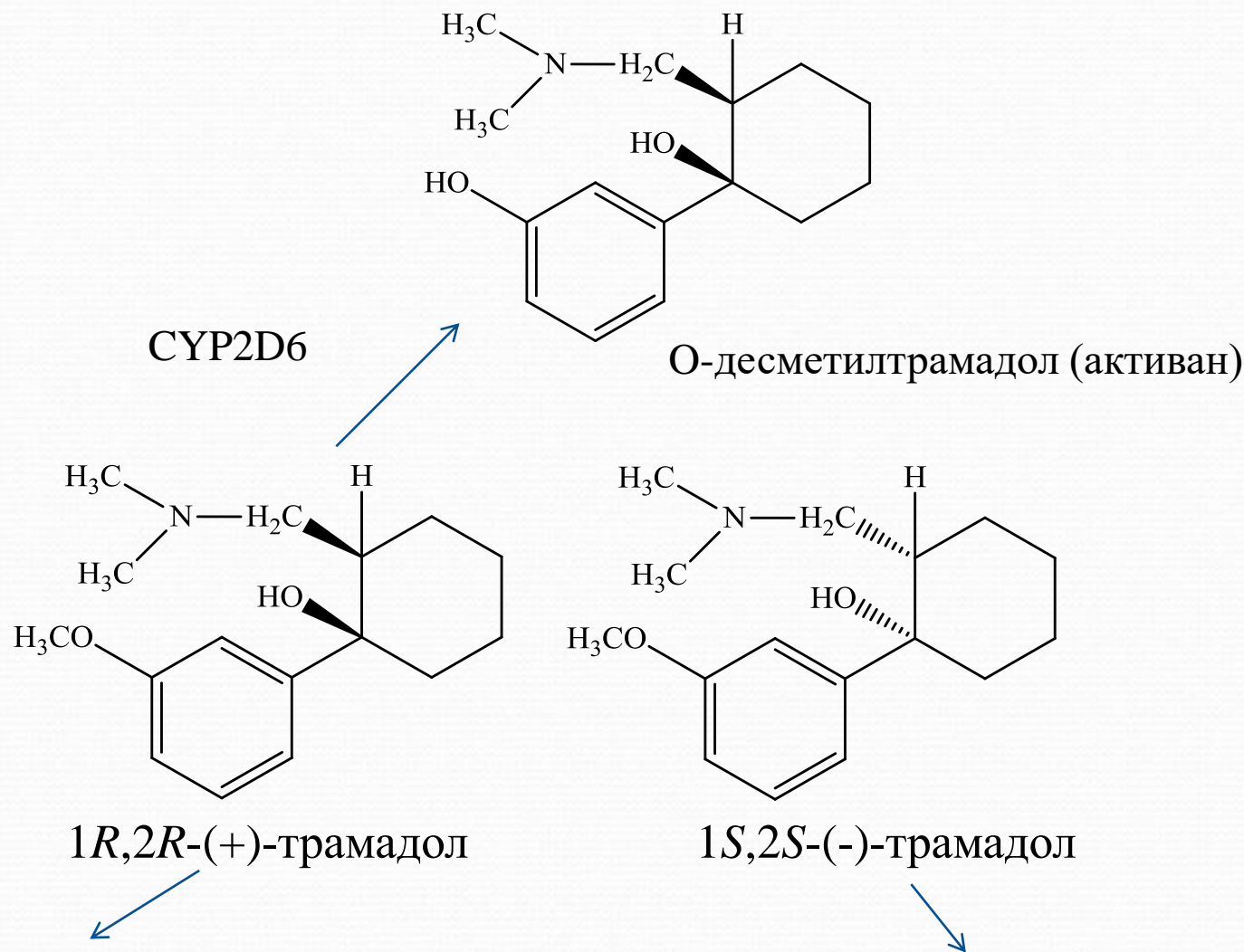


нефопам

Опиоидни аналгетици различитих структура

- **Тилидин** дериват фениламиноциклохексена - опиоидни аналгетик са веома slabим анатагонистичким деловањем. Примењује се *per os* и парентерално. Не изазива еуфорију ни зависност.
- **Трамадол** - дериват циклохексанола, умерено јак аналгетик, слабији респираторни депресор, ризик од навикавања је минималан. Примењује се *per os* и парентерално.
- **Нефопам** је умерено јак аналгетик без афинитета за опиоидне рецепторе. Нежељена дејства ! Не примењује се са парацетамолом.

Опиоидни аналгетици различитих структура



Инхибира преузимање серотонина,
μ-агониста након деалкилације

Инхибира преузимање норадреналина

Опиоидни антитусици

- кашаљ - заштитни рефлексни механизам
- отклањање страних честица и секрета
- инфламација у респираторном тракту, неоплазме
- антитусици - лекови који супримирају сув, болни непродуктиван кашаљ
- Продуктиван кашаљ - контраиндикована примена!

Опиоидни антитусици

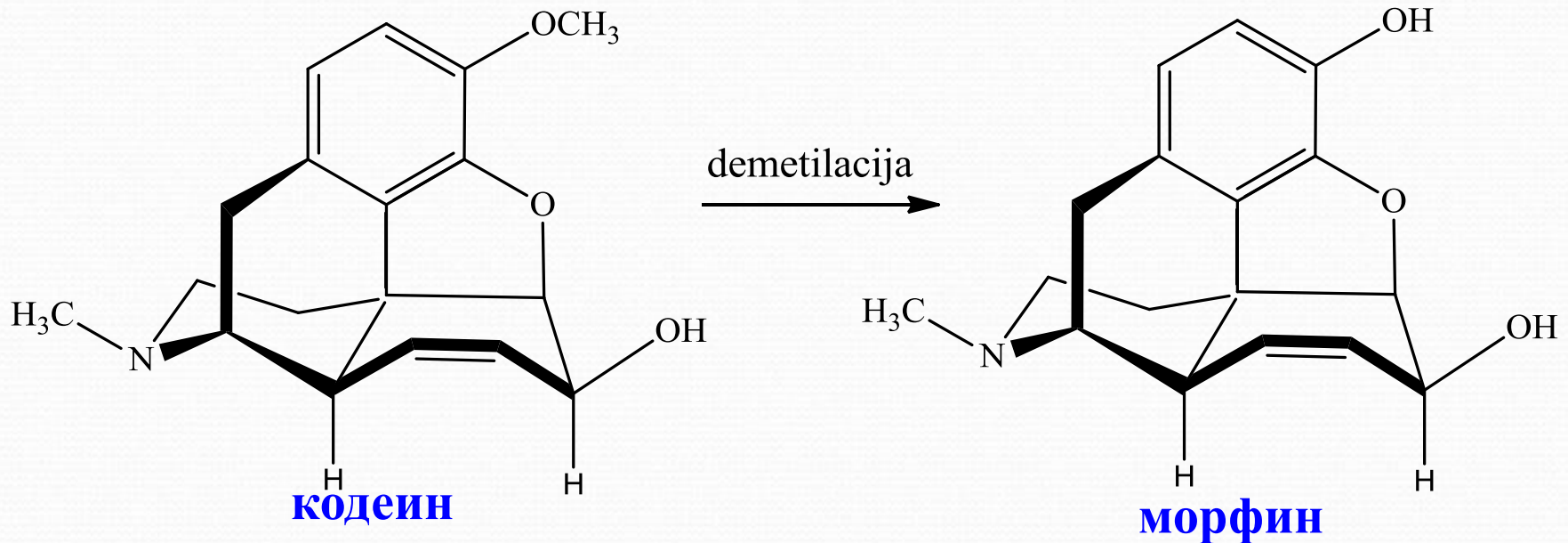
- Антитусици сузбијају кашаљ:
 - ❖ инхибицијом центра за кашаљ у možданом стаблу
 - ❖ смањењем осетљивости рецептора у тусиногеним зонама фаринкса, ларинкса и трахеје
 - ❖ Антитусици са опиоидним деловањем —централни антитусици (кодеин, морфин, декстрометорфан, левопропаксифен, фолкодин)

Опиоидни антитусици

- Централни антитусици најефикаснији, имају већу склоност да изазову депресију дисања, седацију, опстипацију и зависност.
- Користе се за сузбијање најтежих облика сувог кашља - инфилтрацији тусиногених зона малигним тумором.

Опиоидни антитусици

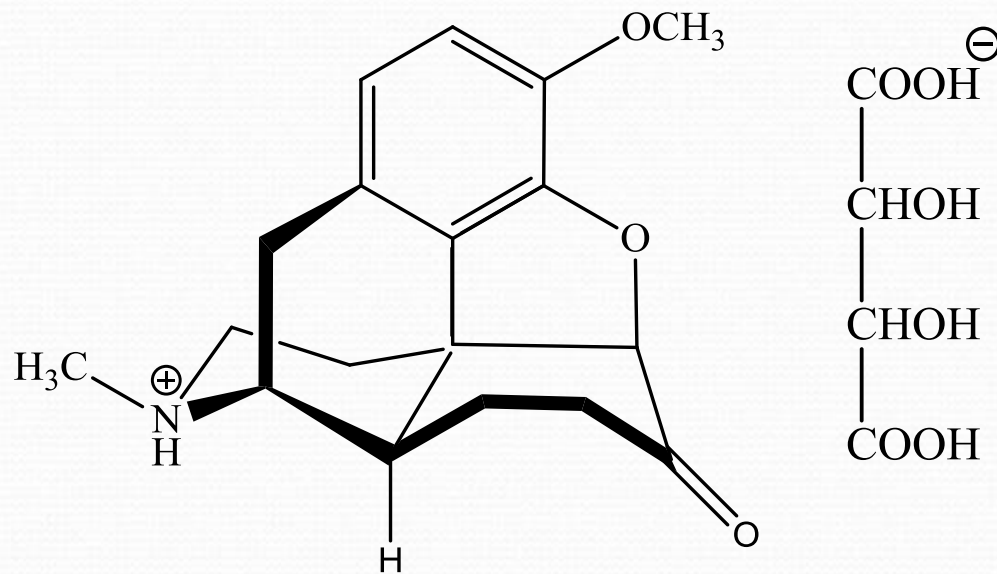
Кодеин и морфин



- Кодеин - **аналгетик**, **антидијароик** и **антитусик**
- Смањује секрецију у бронхиолома и згушњава спутум што редукује клиренс згустутог спутума.
- Акутни и хронични суви, надражајни непродуктивни кашаљ различитог порекла, карцином бронха и плућа, проблем зависност.
- Користи се најчешће као фосфат

Опиоидни антитусици

Хидрокодон

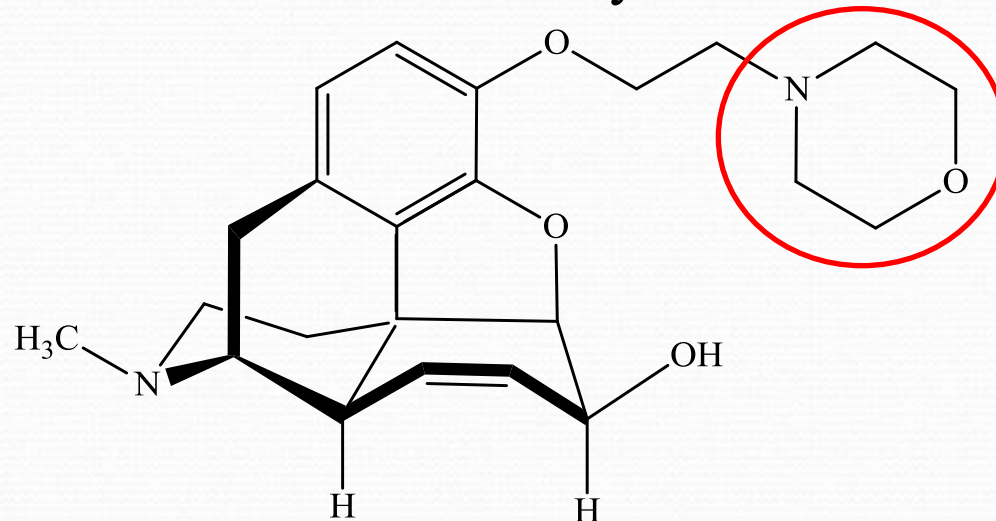


- хидрокодон битартарат
- 3 х активнији антитусик од кодеина
- јачи је аналгетик
- изазива зависност

Опиоидни антитусици

Фолкодин

- 2-3 пута јачи од морфина и кодеина у смиривању кашља
- нема аналгетичко дејство!
- не изазива опстипацију!
- не проузрукује зависност!
- Може деловати седативно и антиконвулзивно



- Акутни и хронични кашаљ

Опиоидни антитусици

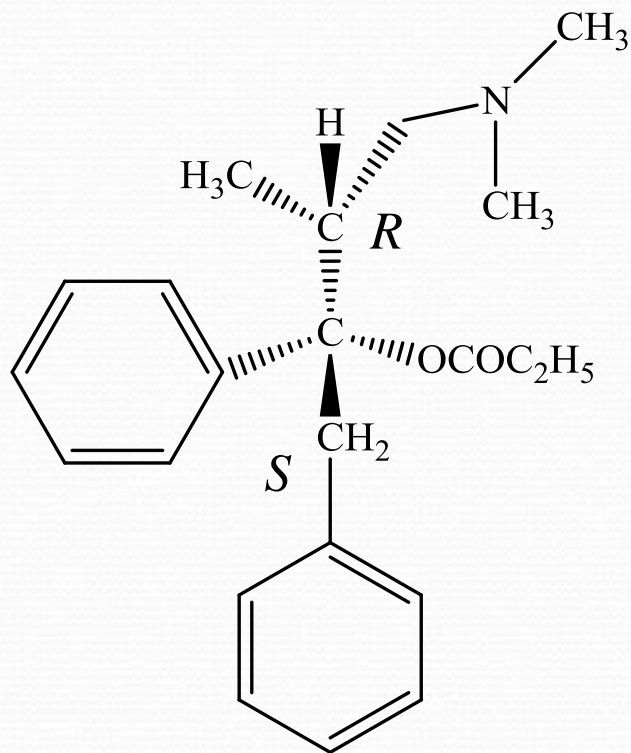
Декстрометорфан

- изомер левометорфана
- најбезбеднији је за примену од свих опиоидних антитусика
- не изазива зависност
- учесталост опстипације мала
- има благо аналгетичко дејство
- 9(*S*) 13(*S*) 14(*S*)

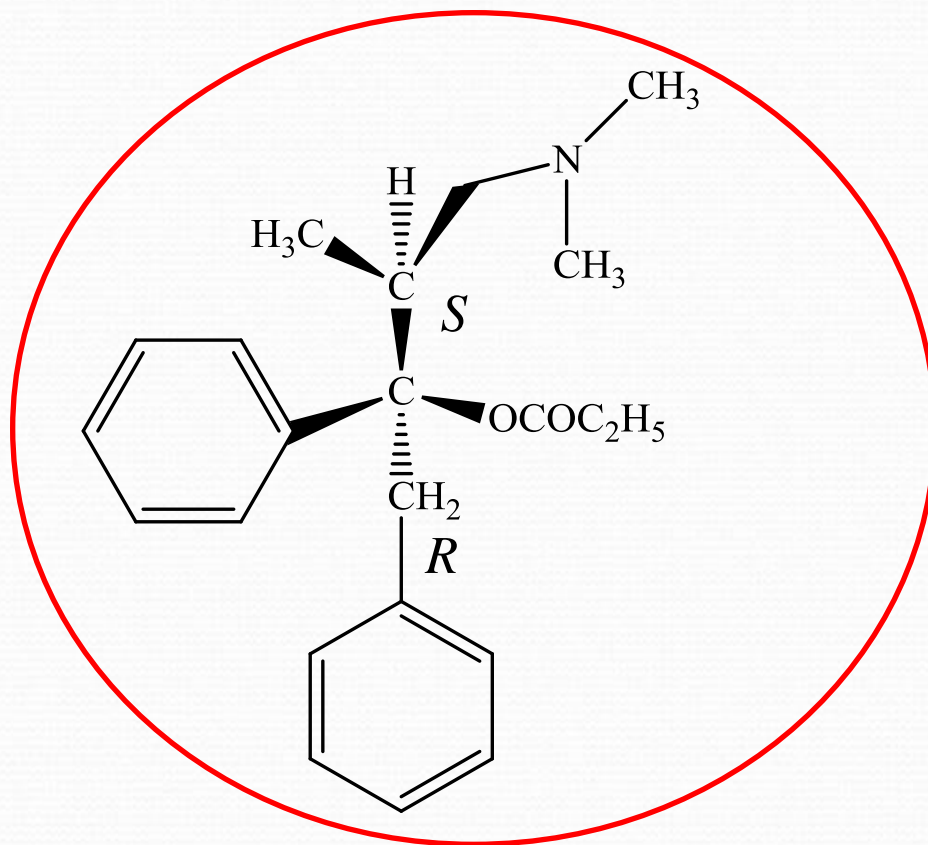


Опиоидни антитусици

Левопропоксифен

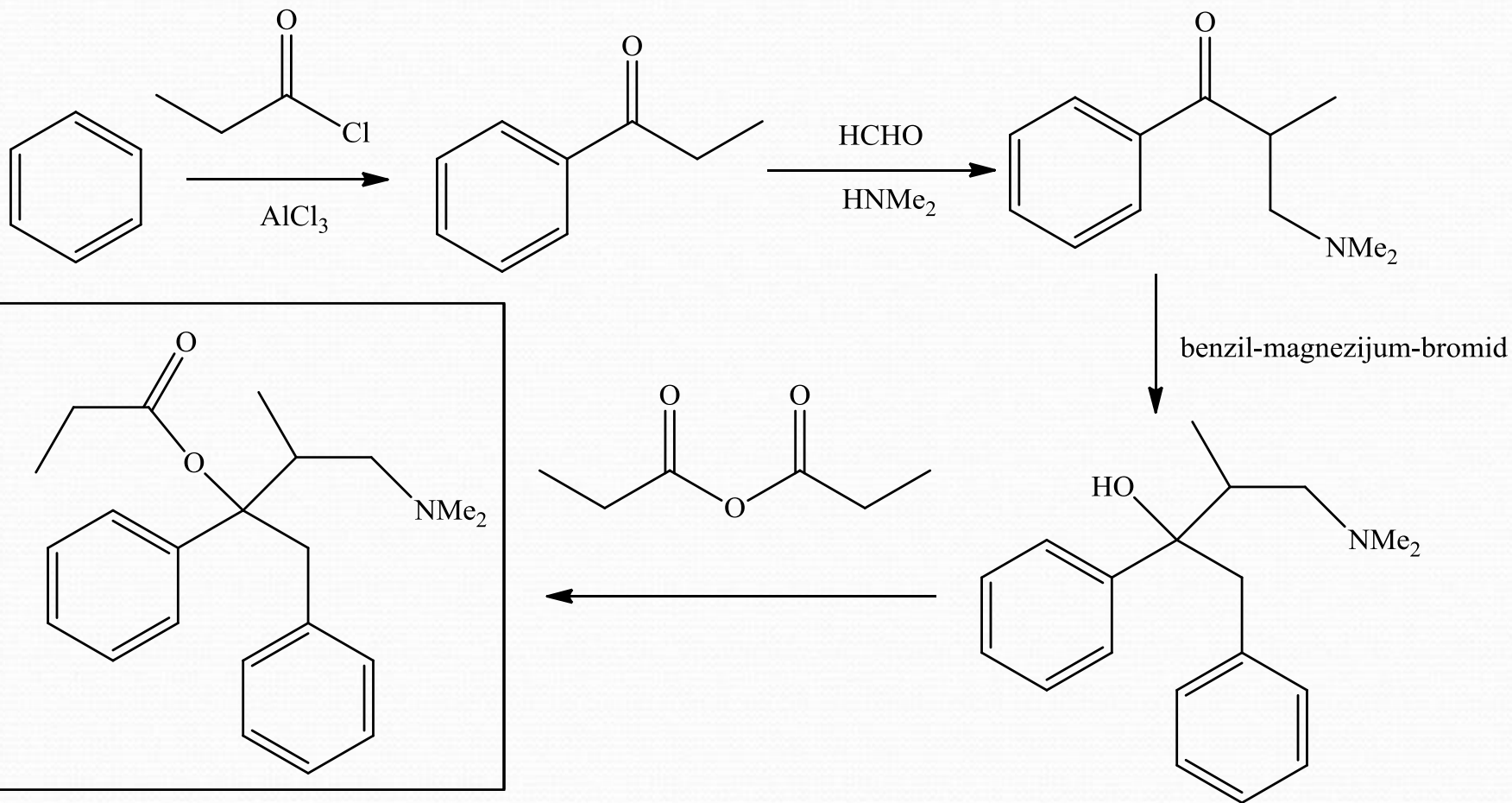


декстропропксифен



левопропксифен

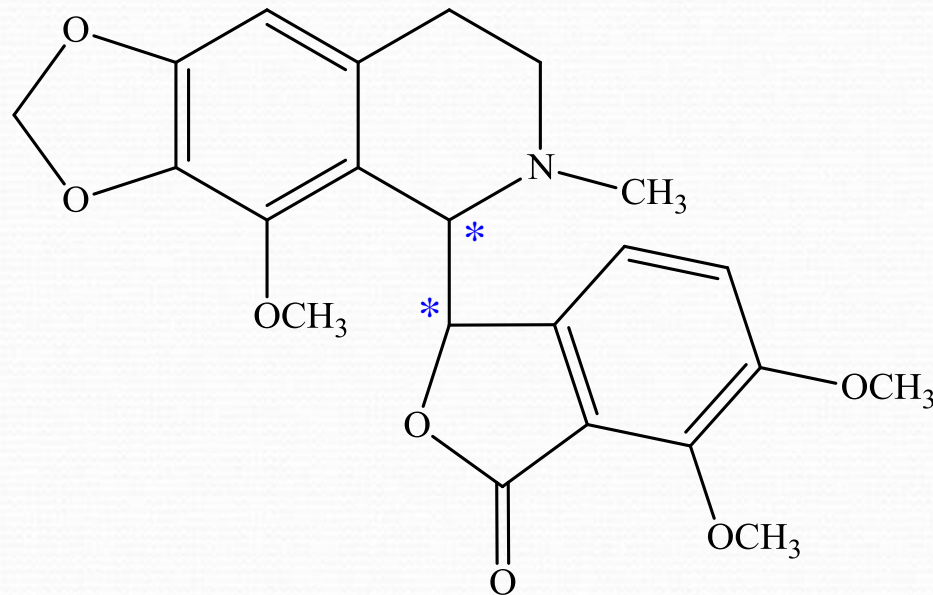
Синтеза пропоксифена



Опиоидни антитусици

Носкапин

- ненаркотички антитусик изолован из опијума
- изохинолински алкалоид
- делује слично кодеину
- не ствара навику, не доводи до еуфорије
- не делује депресивно на ЦНС, дисање и перисталтику црева.

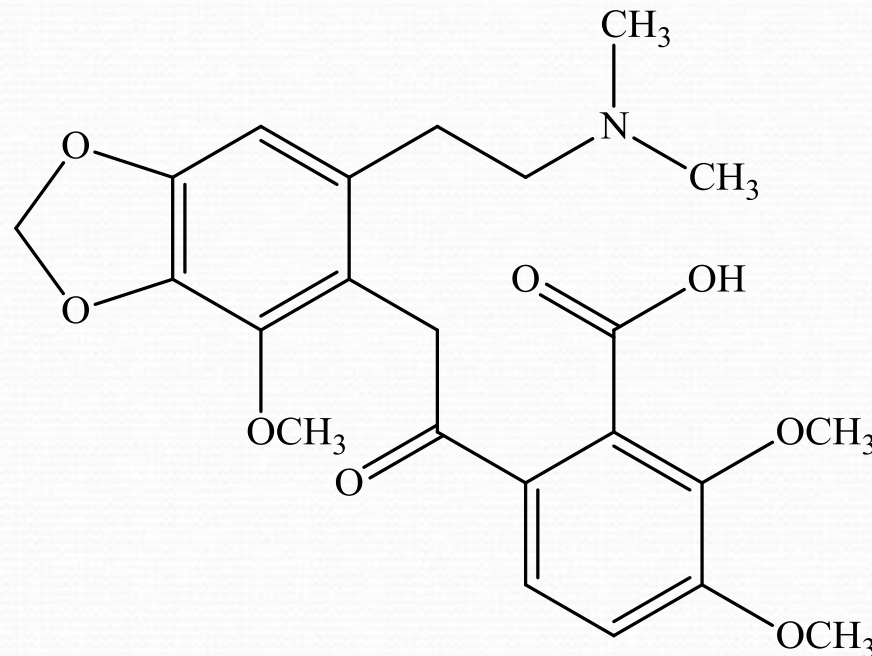


носкапин

Опиоидни антитусици

Нарцеин

- полусинтетски антитусик
- добија се кватернизацијом носкапина
- отварање тетрахидроизохинолинске структуре



нарцеин