

ANALGEZICELE OPIOIDE: QUID NOVO?

Irina M. Jaba*, B. Tamba*, Liliana Tarțau*, O. C. Mungiu*

REZUMAT

Managementul durerii este una dintre cele mai mari probleme ale comunității medicale de azi. Datorită efectelor adverse ale analgezicelor narcotice aflate astăzi pe piață, mulți pacienți rămân netratați sau primesc o terapie inadecvată. Principalele inconveniente ale analgezicelor actuale sunt efectele asupra SNC și efectele gastrointestinale. Prin urmare, scopul urmărit de toate clasele noi de analgezice aflate în cercetare în prezent este acela de a crește selectivitatea în raport cu situsul de acțiune și de a minimiza toate efectele nedorite. S-au conturat două mari direcții de studiu: designul orientat de agoniști opioizi exogeni și designul orientat de derivați de peptide opioide endogene. Una dintre cele mai utilizate metode în studiile experimentale și de modelare teoretică constă în proiectarea de noi agenți terapeutici cu ajutorul computerului. Noile tehnologii de investigare moleculare și genetică, asociate cu progresul semnificativ înregistrat de echipamentele informatice, permit o nouă abordare în ceea ce privește cercetarea de noi substanțe cu rol analgezic.

Cuvinte cheie: analgezice opioide, design molecular, selectivitate.

ABSTRACT

Opioid analgesics: Quid Novo?

Pain management is one of the toughest challenges that the medical community faces. Due to the numerous adverse effects of the existing narcotic analgesics, many patients remain untreated or without any treatment at all. The main inconveniences of the current analgesics are the effects on the Central Nervous System and the gastrointestinal effects. Therefore, the goal of all new classes of analgesics under research is to increase the selectivity on the situs of action and to minimize all unwanted effects. There are currently two main research areas: the oriented design of exogene opioids agonists and that of endogene opioid peptides. One of the most used method in experimental and theoretical studies is the computer aided drug design. The new molecular and genetic investigation methods, associated with the significant advance in computer technology, allow for a new approach regarding the research of new analgesic compounds.

Key words: opioid analgesics, molecular design, selectivity.

Introducere

Interesul deosebit asupra dezvoltării de noi medicamente cu acțiune analgezică rezidă în valoarea comercială imensă a acestui sector. În anul 2003 se estima că piața analgezicelor valora 42,1 miliarde de dolari, iar până în 2010 se estimează atingerea sumei de 75 de miliarde de dolari. Peste 200 de companii din întreaga lume efectuează în acest moment cercetări legate de descoperirea sau producerea de noi analgezice. (7,8,10,21)

Din aceste motive, concepția actuală cu privire la dezvoltarea rațională de noi clase de analgezice este focalizată asupra mecanismelor moleculare de acțiune a substanțelor medicamentoase studiate.

1. Designul orientat de agoniști opioizi exogeni

1.1. Dezvoltarea de agoniști selectivi ai receptorilor opioizi

Clasic, se descriau receptorii μ , κ și δ . În prezent se consideră că există patru tipuri de receptori, care sunt activați de opioizi sau de substanțe opioide-like: OP1 (DOR), OP2 (KOR), OP3 (MOR) ce corespund triadei δ , κ , și μ , la care se alătură un receptorul OP4 (XOR), cunoscut înainte sub

numele de ORL, sau receptorul pentru heptadecapeptidul endogen nociceptin/orphanin FQ. (25)

Toate cele trei tipuri de receptori opioizi clasici sunt implicați în generarea analgeziei, însă se consideră că efectele adverse cele mai importante rezidă în urma activării receptorilor μ . În aceste condiții, este evident avantajul generării unor agoniști selectivi pe receptorii κ sau δ cu efecte adverse mai restrânse.

1.1.1. Modelarea teoretică a complexelor ligand-receptor opioide utilizând constrângeri experimentale

Receptorii opioizi interacționează cu o varietate de liganzi, incluzând peptide opioide endogene, opiați de origine naturală și compuși sintetici cu variate nuclee structurale. În absența unei structuri tridimensionale determinate a receptorilor opioizi, modelarea teoretică rămâne o cale importantă de analiză a relației structură-acțiune. Combinația între studiile experimentale și modelarea teoretică permite dezvoltarea unor modele realiste de complexe receptor-ligand, utile pentru elucidarea determinantilor moleculari ai afinității sau selectivității ligandului, cât și pentru înțelegerea mecanismelor agonismului sau antagonismului funcțional. (1,9, 19, 20, 26)

La baza acestei metode stă ideea că, pentru a activa un receptor, o moleculă trebuie să conțină anumite caracteristici, sau grupări funcționale care, din punct de vedere chimic, să

*Irina M. Jaba, Bogdan Tamba, Liliana Tarțau - asistenți universitari, prof. univ. Ostin C. Mungiu - Disciplina de Farmacologie-Toxicologie-Algeziologie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa” Iași

interacționează complementar cu situsul de legare al receptorului. S-a definit astfel farmacoforul. Cercetarea se poate efectua atât asupra ligandului (cel mai frecvent), cât și asupra receptorului. (Figura 1)

În prezent, nu există metode teoretice fiabile care să genereze modele de complexe ligand opioid – receptor opioid într-o manieră complet automată. Singura cale posibilă rămâne modelarea pornind de la structura omoloagă a singurului receptor cuplat cu proteinele G care a fost definit tridimensional - receptorul rodopsinic (receptorul opioid fiind unul dintre receptorii cuplați cu proteine G de tip rodopsinic, „rodopsin-like family”).

Una dintre cele mai utilizate metode constă în proiectarea de noi agenți terapeutici cu ajutorul computerului, așa numita “Computer Aided Drug Design”. Pornind de la această metodă, s-a teoretizat că un algoritm complet de modelare a complexelor receptor-ligand opioid ar trebui să cuprindă următoarele etape: (14, 15, 20)

- identificarea conformației bioactive a liganzilor opioizi, pe baza relației structură-acțiune, precum și în baza studiilor conformaționale experimentale și teoretice;
- studii experimentale asupra interacțiunii receptor-ligand pentru identificarea punctelor cheie de contact receptor-ligand;
- modelarea structurii receptorilor opioizi pornind de la structura omoloagă a receptorului rodopsinic, folosind informațiile adiționale furnizate de constrângeri experimentale caracteristice receptorului opioid specific în stările activă sau inactivă;
- dezvoltarea de modele de farmacofori pentru agoniști și antagoniști prin studiul cuplării liganzilor prin utilizarea unor interacțiuni cheie determinate experimental pe baza unui set de liganzi cu structură asemănătoare sau diferită.

Farmacoforul, o dată identificat, constituie fundația teoretică pentru un screening virtual al și, de asemenea, pentru designul rațional de opioizi pe baza relației structură-acțiune. (Figura 1)

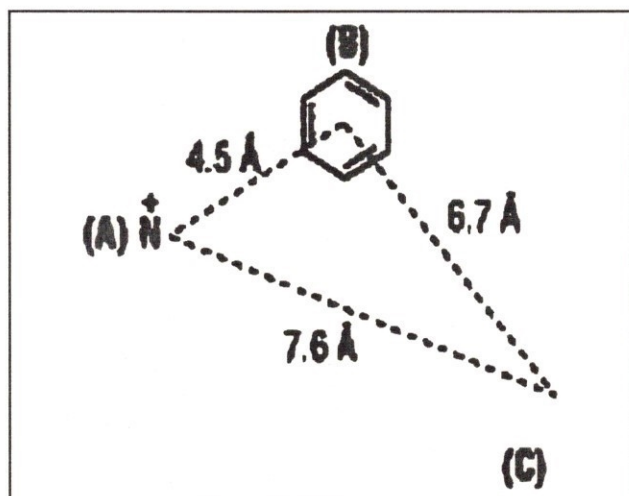
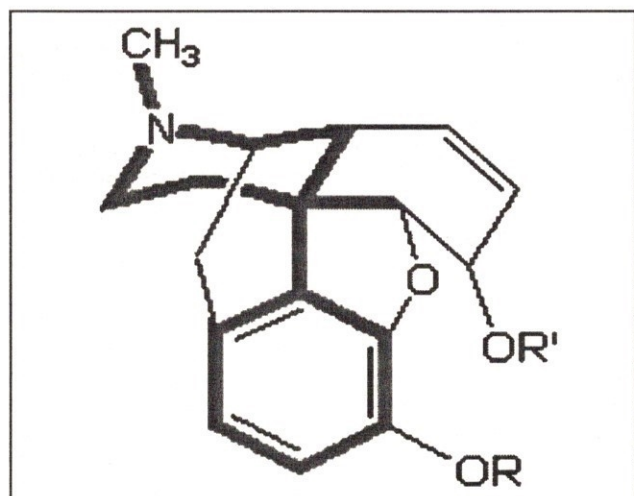


Figura 1. Structura farmacoforului opioid – în „bold”, incluzând ciclul benzenic, așa cum s-a descris în mod clasic. Ciclul cu șase laturi care conține atomul de azot nu este absolut necesar pentru activitatea opioidă, pentru aceasta fiind necesare doar proprietățile conformaționale (ocuparea spațiului) asociate cu un asemenea tip de grup funcțional – amină protonată (A), regiune hidrofobă (C) și ciclu aromatic (B).

Pentru a identifica posibile noi substanțe ce acționează ca liganzi se face o analiză pe baza unor cerințe minime de recunoaștere a receptorului. Ulterior, pe baza rezultatelor obținute, se realizează generarea de noi structuri care îndeplinesc acele condiții.

Metoda necesită o mare putere de calcul, și de aceea se utilizează pe lângă calculatoare dedicate și programe speciale. Totuși, identificarea de posibile situsuri de legare în structuri proteice tridimensionale necesită un volum mare de calcul cu o mare posibilitate de eroare. De aceea se utilizează atât modele simplificate ale receptorilor cât și liganzi cunoscuți pentru a testa noile situsuri.

Două dintre cele mai cunoscute astfel de programe sunt

- DistComp (Molecular Research Institute (MRI) din Mountain View, California, SUA) (27)
- PASS (Prediction of Activity Spectra for Substance) disponibil și sub formă de versiune comercială de la Institute of Biomedical Chemistry RAMS, Moscova, Rusia. (5)

Programele de calculator compară structurile tridimensionale (3D) ale liganzilor cunoscuți cu afinitate mare și mică, pentru a identifica determinanții moleculari (caracteristici sterice sau electrostatice) necesare pentru recunoașterea ligandului. De asemenea, sunt comparate structurile 3D ale agoniștilor și antagoniștilor, pentru a evidenția structurile necesare pentru activarea unui receptor. Fiecare astfel de determinant molecular găsit pentru recunoaștere sau activare devine un posibil farmacofor. Aceștia sunt apoi comparați cu structurile existente în bazele de date de mari dimensiuni (ce conțin atât compuși noi cât și mai vechi), în vederea identificării de structuri 3D asemănătoare. (Figura 2)

Modelele receptorilor și ale farmacoforilor pot fi utilizate pentru a identifica posibile situsuri de legare a liganzilor, pentru a elucida mecanismele de activare sau pentru a estima care reziduu aminoacidic poate fi modificat pentru a afecta recunoașterea sau activarea de către liganzi.

Mai mult, programul PASS face un pas înainte în identificarea sau crearea de noi liganzi. Pe lângă identificarea și

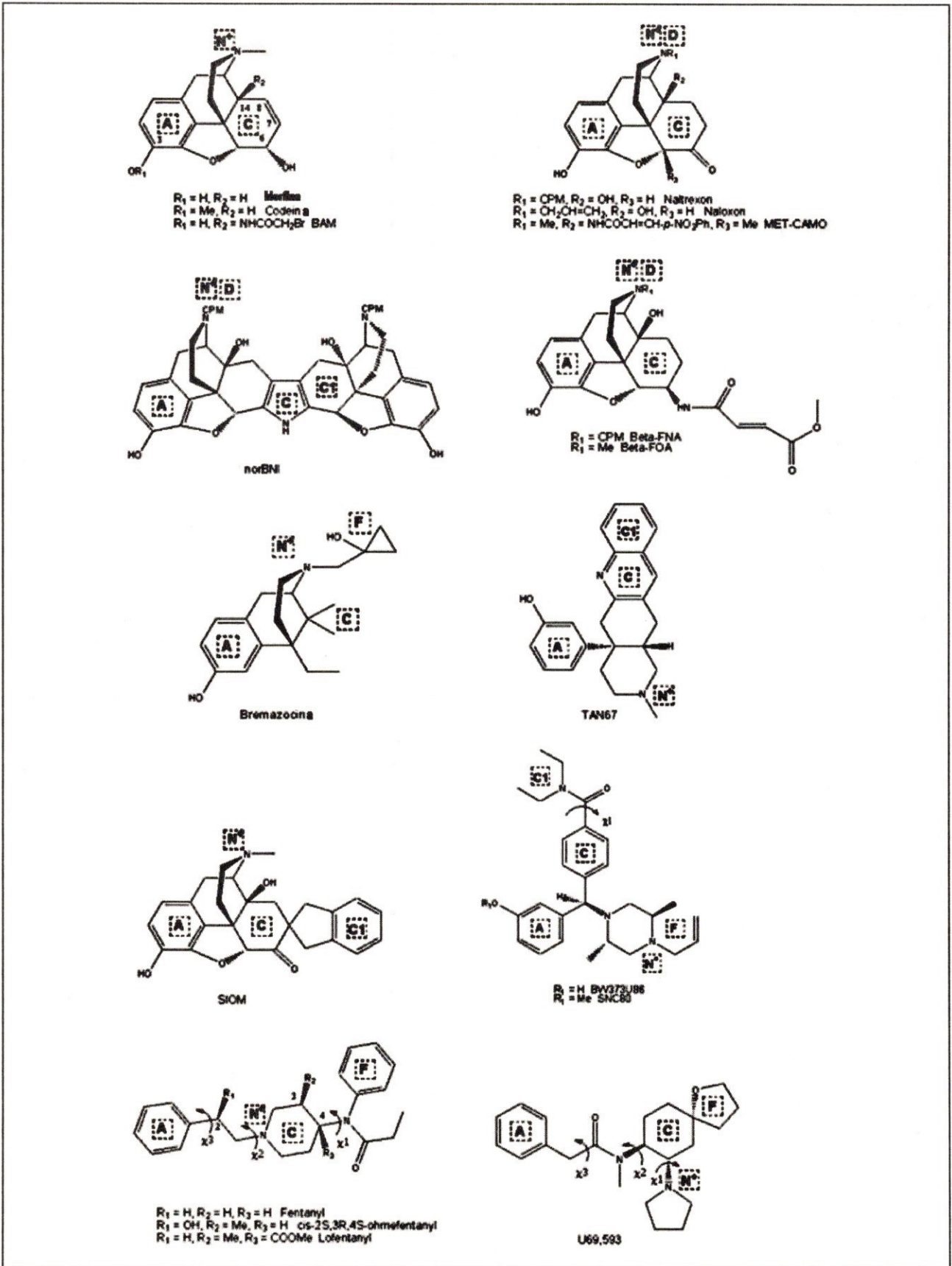


Figura 2. Structuri ale liganzilor opioizi – agonisti și antagonisti. Elementele farmacoforului sunt indicate în căsuțele punctate, “N+,” “A,” “C,” “Cl,” și “F”.

descrierea structurii chimice a unei potențiale substanțe utile, programul poate efectua estimări statistice ale posibilelor activități biologice pentru fiecare nou compus. În acest fel este posibilă o primă evaluare a unei substanțe din punctul de vedere al efectelor adverse, încă înainte de a o sintetiza fizic, ușurând astfel eforturile de cercetare și dezvoltare a noi clase de analgezice opioide. (5)

Aplicarea metodelor de cercetare chimică asistată de calculator ar putea oferi premisele creării unei noi clase de medicamente utilizate în studiul durerii.

1.1.2. Dezvoltarea de metaboliți activi ai analgezicelor opioide

Studii clinice aflate în faza a doua de testare au demonstrat că morfin-6-glucuronidul (M6G), metabolit al morfinei, prezintă efecte analgezice echivalente cu ale morfinei, în prezența unor reacții adverse diminuate, mai ales în cazul vărsăturilor, sedării și depresiei respiratorii. Ca dezavantaj, însă, s-a observat că M6G are o biodisponibilitate scăzută și că poate fi hidrolizat în intestin.

Rezultatele oferite de morfin-6-glucuronid au oferit premisele studierii și altor metaboliți activi de opioizi, în scopul identificării unor derivați cu activitate analgezică și, posibil, reacții adverse diminuate față de compusul parental. (4)

1.1.3. Dezvoltarea de agoniști care țintesc domeniile extracelulare ale receptorilor opioizi.

Descrierea detaliată a structurilor 3D ale celor 3 tipuri de receptori opioizi a permis o nouă abordare în designul orientat de agoniști ai acestor receptori. Astfel, după clonarea receptorilor opioizi, se pot genera noi liganzi care să țintească reziduuri specifice ale acestor proteine, cu scopul de a îmbunătăți eficacitatea și de a diminua efectele secundare prin selectivitate crescută. În cea mai mare parte, studiile realizate pentru proiectarea de noi liganzi s-au concentrat asupra situsurilor de legare localizate în regiunea transmembranară a receptorului, ignorând domeniile extracelulare.

Studii recente au adus dovezi asupra interacțiunii domeniilor extracelulare cu opioizii, ceea ce permite folosirea metodelor de biologie și chimie asistată de calculator în vederea creării de noi substanțe analgezice. (17)

1.1.4. Dezvoltarea de agoniști selectivi κ

Receptorul κ este considerat drept cel mai interesant dintre cei trei receptori opioizi, deoarece activarea sa produce dependență fizică și depresie respiratorie minimă. În plus, s-a observat că activarea sa este cu atât mai intensă în condiții de durere severă. Dezavantajul agoniștilor κ este reprezentat de inducerea disforiei.

Abordarea unui design rațional pentru noi tipuri de liganzi ai acestui receptor presupune combinarea atât a metodelor de modelare moleculară 3D a structurii receptorului cât și crearea de noi derivați morfinci pentru testare.

Prin aceste metode s-a reușit crearea unei structuri noi, derivatul 10-oxo al N-ciclopropilmetil (-)-6-b-acetiltio-dihidronormorfinei (KT-95) cu presupusă acțiune κ agonistă. Ulterior, studiile biologice au confirmat rezultatele de pe calculator, ceea ce oferă prototipul unor noi analgezice κ opioide, utile mai ales în durerea neoplazică. (12)

Studiile de acest tip realizate cu antagoniști ai receptorilor κ au furnizat date semnificative privind determinanții structurali necesari pentru interacțiunea selectivă cu acest tip de receptor opioid. De la descoperirea norbinaltorfiminei (norBNI, antagonist κ) s-au făcut progrese mari cu ajutorul

tehnicilor de design rațional. (11, 15)

1.1.5. Dezvoltarea de agoniști selectivi δ

Studiul agoniștilor selectivi δ este justificat de reacțiile adverse reduse ale acestei clase de agoniști opioizi. Dezavantajul în folosirea lor este reprezentat de faptul că analgezia δ nu atinge nivelele determinate de agoniștii μ și κ . O serie de studii experimentale au investigat similitudinile între structurile 3D ale farmacoforilor de legare cu receptorii δ , în cazul anumitor opioizi cu structură peptidică și nonpeptidică. Mai întâi, s-a identificat un farmacofor de legare cu receptorii δ prin analiza mai multor agoniști nonpeptidici (**Figura 2**)

- 7-spiroindaniloximorfon (SIOM) și
- 2-metil-4a-alfa-(3-hidroxifenil)-1,2,3,4,4a,5,12,12a-alfa-octahidro-quinolino[2,3,3-g]isoquinoline (TAN-67)
- oxomorfindol (OMI) – agonist parțial.

S-a constatat că farmacoforul comun pentru acești agoniști nonpeptidici cuprinde atomul de azot bazic, un hidroxifenol și două inele aromatice.

Pentru agoniștii peptidici s-a considerat ca model agonistul puternic selectiv δ [(2S,3R)-TMT(1)]DPDPE. Rezultatele au arătat că doi conformeri ai peptidului [(2S,3R)-TMT(1)]DPDPE prezintă o bună suprapunere spațială cu farmacoforul nonpeptidic, ceea ce îi desemnează ca potențiale conformații ideale pentru liganzii receptorului δ .

Modelele 3D de farmacofori identificate sunt studiate în continuare și utilizate pentru designul rațional de noi agoniști nonpeptidici ai receptorului δ . (24)

Alte direcții în cercetarea de noi agoniști δ selectivi sunt reprezentate de descoperirea a două substanțe, SNC 80 și BW373U86 care prezintă o structură diarilmetilpiperazinică unică. (3)

1.1.6. Dezvoltarea de liganzi neselectivi cu efecte adverse reduse

În anii 60-70, s-au desfășurat studii aprofundate asupra tevinolilor și orvinolilor – clase de morfinați cu structură rigidă, derivați din tebaină, prin intermediul tebain-metilvinil-cetonei (tevinona). În urma acestor investigații au rezultat mai mulți derivați opioizi importanți precum:

- buprenorfina (agonist μ parțial, dar κ/δ antagonist)
- etorfina și dihidroetorfina (agoniști μ foarte puternici)
- diprenorfina (antagonist μ , agonist parțial κ).

Recent, cercetări de biochimie medicală s-au îndreptat din nou asupra buprenorfinei și, cu ajutorul noilor metode se încearcă sintetizarea de noi analogi cu activitate mixtă de μ agonist/ δ antagonist, posibil analgezice cu dependență fizică și toleranță scăzută; de asemenea, un μ agonist/ δ antagonist ar determina probabil un nivel mult mai scăzut de depresie respiratorie și inhibare a tractului gastrointestinal comparativ cu un agonist μ ca morfina. Primul astfel de derivat sintetizat a fost amida tetrapeptidică H-Tyr-Tic-Phe-Phe-NH₂ (TIPP-NH₂), unde Tic indică acidul 1,2,3,4-tetrahidroizoquinoline-3-carboxilic, studii in vitro demonstrând profilul de μ agonist/ δ antagonist. (13, 23)

1.1.7. Dezvoltarea de agoniști/antagoniști ai receptorului ORL

O altă țintă pentru cercetători o constituie, în prezent, receptorul pentru nociceptin, numit și OP4 sau ORL1.

Studiile din ultimii ani au arătat că sistemul ORL1-N/OFQ

(N/OFQ – nociceptin/orfanin FQ, neuropeptid cu 17 aminoacizi) este implicat în mai multe procese precum modularea durerii, anxietate, învățare, memorie. Aceste roluri au suscitât interesul companiilor farmaceutice.

Deși efectele celulare ale nociceptinului sunt similare cu cele ale agoniștilor receptorilor opioizi clasici, efectele sale asupra proceselor nociceptive sunt diferite. Astfel, nociceptinul determină analgezie spinală, însă pare să antagonizeze efectele opioizilor.

Recent s-a realizat sinteza agonistului nonpeptidic Ro-64-6198 (Hoffmann-La Roche) și antagonistul J-113397 (Banyu). Agoniștii receptorului ORL sunt studiați pentru aplicații în domeniul managementului durerii neuropatice, anxietății, anorexiei, epilepsiei, dependenței medicamentoase, impotenței masculine, hipertensiunii, ischemiei cerebrale și vezicii neurologice. Antagoniștii receptorului ORL sunt studiați pentru aplicații ca analgezice generale sau pentru optimizarea memoriei. Spre exemplu, antagonistul JTC-801 se află în faza de studii clinice pentru acțiunea sa analgezică. (25, 27)

1.2. Studii de restricționare structurală ținând o acțiune opioidă strict periferică

Medierea prin intermediul receptorilor opioizi localizați în periferie reprezintă o strategie viabilă de obținere a analgeziei, cu diminuarea simultană a efectelor adverse caracteristice stimulării receptorilor din sistemul nervos central (SNC). Receptorii opioizi periferici sunt foarte importanți în stările inflamatorii și în răspunsul la stimuli pruritogeni, dar și în transmisia durerii viscerale.

Din acest motiv, având ca punct de pornire un model de agonist opioid cu acțiune centrală, s-au făcut modificări ale structurii chimice la nivelul caracterului lipo/hidrofil, pentru a limita penetrarea barierei hematoencefalice. Au rezultat derivați a căror acțiune este limitată periferic.

Alte direcții de abordare sunt cuaternizarea opioizilor cu acțiune centrală sau identificarea de compuși ce pot fi folosiți ca transportori ai opioizilor din SNC către periferie.

1.2.1. Agoniști κ cu acțiune periferică

Agoniștii receptorilor opioizi κ sunt analgezice foarte eficiente în modelele experimentale de durere viscerală, efectul lor fiind mediat în periferie. Țintele lor moleculare includ, pe lângă receptorii κ din periferie, și anumite structuri nonopioide, precum canalele de sodiu localizate la nivelul aferențelor senzitive primare.

Inițial, primii agoniști creați erau molecule de mici dimensiuni care străbăteau barierea hematoencefalică, însă aceștia prezentau numeroase efecte secundare centrale (sedare și disforie). De aceea noile direcții de cercetare se îndreaptă către agoniștii selectivi periferici care sunt de interes pentru acțiunea analgezică în chirurgia abdominală, pancreatită, dismenoree, naștere sau afecțiuni precum sindromul colonului iritabil și dispepsia.

Până în prezent s-au efectuat doar un mic număr de teste clinice pilot iar rezultatele sunt promițătoare, deși este nevoie în continuare de sintetizarea unor noi agoniști mai selectivi pentru periferie. (18)

1.2.2. Agoniștii μ cu acțiune periferică

Loperamidul, agonist opioid cu selectivitate pentru subtipul μ de receptor opioid, a fost dezvoltat inițial ca medicament antidiareic, fiind substanța activă din preparatul Imodium AD. Loperamidul nu traversează barierea hematoencefalică în cantități semnificative, având efect strict periferic. Nu prezintă

potențial addictiv și nu dezvoltă toleranță, motiv pentru care este singurul opioid care se eliberează din farmacia fără prescripție medicală. (6, 16)

Studiile experimentale au demonstrat că loperamidul administrat periferic are o acțiune antihiperalgezică, reducând durerea de tip inflamator la nivelele bazale fără a produce analgezie prin mecanism central. Pe modelele de durere inflamatorie experimentală potența și eficacitatea loperamidului a fost similară cu cea a morfinei în administrare locală sau intraarticulară. Rezultatele clinice sunt contradictorii. (6, 16)

Alți agoniști opioizi μ aflați în stadii avansate de studii clinice pentru aplicații ca analgezice opioide periferice sunt ADL 8-2698 (studii clinice fază 2/3 pentru ileus postoperator și sindromul de disfuncție gastrointestinală opioidă) și ADL 2-1294 (nu străbate barierea hematoencefalică, studii clinice fază 1/2 pentru acțiune analgezică în administrare topică în durere cutanată (Glaxo-Smith-Kline), oculară (Santen Pharmaceuticals) sau în chirurgia artroscopică sau laparoscopică (Adolor).

2. Designul orientat de derivați de peptide opioide endogene

2.1. Utilizarea opioizilor endogeni ca analgezice

Utilizarea opioizilor endogeni ca analgezice de proveniență exogenă se poate realiza în condițiile asigurării penetrării barierei hematoencefalice de către aceste molecule. Principalele obstacole în acest sens îl constituie caracterul hidrofil și instabilitatea enzimatică ridicată a opioizilor endogeni, datorită structurii lor de fragmente peptidice.

Astfel, există mai multe strategii de transport a peptidelor în SNC și anume:

- tehnici invazive
- tehnici fiziologice
- tehnici farmacologice.

Scopul tehnicilor farmacologice este să transforme moleculele hidrofile în molecule lipofile. S-au încercat încapsularea peptidelor în lipozomi sau transformarea grupărilor C sau N terminal în grupări mai lipofile, dar fără rezultate notabile.

Mai mult, pe lângă problema liposolubilității, se mai adaugă degradarea enzimatică rapidă și modificarea transportului bidirecțional prin barierea hematoencefalică.

O soluție ar putea fi tehnica definită ca "împachetare moleculară", în care peptidul studiat este plasat într-o moleculă mai mare, nonpeptidică, cu multiple regiuni lipofile și care împiedică recunoașterea de către peptidaze. În plus, această moleculă are atașată și o grupare funcțională specifică ce asigură reținerea conjugatului în SNC.

Altă posibilitate este glicozilarea moleculelor peptidice a opioizilor endogeni, facilitându-se astfel transportul lor prin barierea hematoencefalică, devenind astfel posibilă administrarea sistemică.

2.2. Utilizarea de inhibitori ai enzimelor de degradare a opioizilor endogeni

Pentru a preveni degradarea opioizilor endogeni și a permite astfel acțiunea lor analgezică, s-a încercat inhibarea peptidazelor implicate în acest proces.

Este vorba de două enzime, aparținând familiei Zn metalopeptidazelor, numite NEP (neutral endopeptidaza) și APN (aminopeptidaza N).

Pentru a obține efectul dorit, s-au investigat fie inhibitori specifici ai enkefalinazelor, fie amestecuri ce conțineau în-

hibitori pentru ambele enzime. Principala problemă rămâne selectivitatea scăzută a acestor inhibitori, precum și efectele lor adverse multiple. (2)

Studiile în laborator au confirmat că inhibitorii de NEP și APN potențază efectul analgezic al enkefalinelor exogene, ceea ce constituie o bază de acțiune în vederea obținerii de noi clase de analgezice.

Rezultate promițătoare sunt aduse de studiile asupra analogilor de endomorfina 2 rezistenți la acțiunea dipeptidil-peptidazei IV, enzima de degradare a endomorfinei. Un alt studiu a pus în evidența posibilitatea utilizării de inhibitori selectivi ai dipeptidil-peptidazei IV (diprotin A și B), ca potențiale substanțe analgezice. (22)

Concluzii

Managementul durerii este una dintre cele mai mari probleme ale comunității medicale de azi. Datorită efectelor adverse ale analgezicelor narcotice aflate astăzi pe piață, mulți pacienți rămân netratați sau primesc o terapie inadecvată. Principalele inconveniente ale analgezicelor actuale sunt efectele asupra SNC și efectele gastrointestinale.

Prin urmare, scopul urmărit de toate clasele noi de analgezice aflate în cercetare este acela de a crește selectivitatea în raport cu situsul de acțiune și de a reduce la minimum toate efectele nedorite.

Noile tehnologii de investigare moleculare și genetică, asociate cu progresul semnificativ înregistrat de echipamentele informatice, permit o nouă abordare în ceea ce privește cercetarea de noi substanțe cu rol analgezic, abordare care are ca punct de plecare relația structură-acțiune.

BIBLIOGRAFIE

1. **Alkorta, I.; Loew, G. H.** A 3D model of the μ -opioid receptor and ligand-receptor complexes. *Protein Eng.* 1996, 9, 573-583.
2. **Bernard P.R., Noble F.** Dual inhibitors of enkephalin-degrading enzymes as potential new medications in the management of pain and opioid addiction. National Institute on Drug Abuse – monograph series. No. 147, 104-146
3. **Calderon S.N.** SNC 80 and related opioid agonists. *Current Pharmaceutical Design.* March, 2004, vol 7, 733-742
4. **Cashman, J.R., MacDougall, J.M.** Dynamic Medicinal Chemistry in the elaboration of Morphine-6-Glucuronide Analogs. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, June 2005, no. 6, 585-594
5. **D.A. Filimonov, V.V. Poroikov.** Pass: Computerized Prediction Of Biological Activity Spectra For Chemical Substances. Design of Bioactive Compounds. (1996).Oxford: BIOS Scientific Publishers, p.47-56.
6. **DeHaven-Hudkins DL, Cortes Burgos L, Cassel JA, Daubert JD, DeHaven E, Mansson E, Nagasaka H, Zu G, Zaksh T,** Loperamide, an opioid antihyperalgesic agent with peripheral selectivity, *J Pharmacol Exp Ther*, 1999, 289(1):494-502
7. **Desmeules, J.A., Oestreicher, M.K., Piguet, V., Al-laz, A.F. & Dayer, P.** Contribution of cytochrome P-4502D6 phenotype to the neuromodulatory effects of dextromethorphan. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 288, 607-612 (1999)
8. **Dionne RA, Witter J,** NIH-FDA Analgesic Drug Development Wprkshop: translating scientific advances into improved pain relief, *Clin J Pain*, 2003, 19(3):139-147

9. **Filizola, M.; Carteni-Farina, M.; Perez, J. J.** Molecular modeling study of the different ligand-receptor interactions at μ -, δ -, and κ -opioid receptors. *J. Comput.-Aided Mol. Des.* 1999.

10. **Flores, C.M. & Mogil, J.S.** The pharmacogenetics of analgesia: toward a genetically-based approach to pain management. *Pharmacogenomics* 2, 177-194 (2001)

11. **Husbands SM M.H.,** Kappa-opioid ligands. *Expert Opinion on Therapeutics Patents.* December 2004, no. 12, 1725-1741

12. **Ken Kanematsu1 and Takeshi Sagara.** An Approach to the Rational Design of Opioid Receptor Ligands: Nonnarcotic κ -Opioid Receptor Ligand KT-95 Free from Euphoria and/or Dysphoria. *Curr. Med. Chem. – Central Nervous System Agents*, 2001, 1, 1-25

13. **Lewis J.W., Husbands S.M.** The orvinols and related opioids – high affinity ligands with diverse efficacy profiles. *Current Pharmaceutical Design.* March 2004, no. 7, 717-732

14. **Loew GH,** Molecular Modeling of Opioid Analgesics, *Modern Drug Discovery*, 1999, 2(6) 24-26

15. **Metcalfe MD, Coop A.,** Kappa Opioid Antagonists: Past Successes and Future Prospects, *AAPS Journal*, 2005; 7(3): Article 71

16. **Nozaki-Taguchi N, Yaksh TL,** Characterization of the Antihyperalgesic Action of a Novel Peripheral μ -opioid Receptor Agonist—Loperamide, *Anesthesiology* 1999; 90:225-234

17. **Partelini M.G.,** The Function Of The Extracellular Regions In Opioid Receptor Binding: Insights From Computational Biology. *Current Topics In Medicinal Chemistry.* April 2005, no. 3, 357-367

18. **Pierre J.-M. Riviere.** Peripheral kappa-opioid agonists for visceral pain. *British Journal of Pharmacology* (2004) 141, 1331-1334

19. **Pogozeva, I. D.; Lomize, A. L.; Mosberg, H. I.** Opioid receptor three-dimensional structures from distance geometry calculations with hydrogen bonding constraints. *Biophys. J.* 1998, 75, 612-634.

20. **Pogozheva ID, Przydzial MJ, Mosberg HI.,** Homology Modeling of Opioid Receptor-Ligand Complexes Using Experimental Constraints, *AAPS Journal.*, 2005; 7(2):434-448

21. **Rose, M.A. & Kam, P.C.** Gabapentin: pharmacology and its use in pain management. *Anaesthesia* 57, 451-462 (2002).

22. **Sakurada C.** Development of a new analgesic based on metabolism of endomorphin, an endogenous opioid peptide. *Yakugaku Zasshi.* 2004 Aug;124(8):549-54.

23. **Schiller PW.,** Opioid Peptide-Derived Analgesics, *AAPS Journal.*, 2005; 7(03): Article 56

24. **Shenderovich MD, Liao S, Qian X, Hraby VJ.** A three-dimensional model of the delta-opioid pharmacophore: comparative molecular modeling of peptide and nonpeptide ligands. *Biopolymers.* 2000 Jun;53(7):565-80

25. **Smith PA, Moran TD.** The nociceptin receptor as a potential target in drug design. *Drug News Perspect.* 2001 Aug;14(6):335-45

26. **Strahs, D.; Weinstein, H.** Comparative modeling and molecular dynamics studies of the δ -, κ -, and μ -opioid receptors. *Protein Eng.* 1997, 10 (9), 1019-1038.

27. **Zaveri N.** Peptide and nonpeptide ligands for the nociceptin/orphanin FQ receptor ORL1: research tools and potential therapeutic agents. *Life Sci.* 2003 Jun 27;73(6):663-78.