



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO
DIPARTIMENTO DI SCIENZE
FARMACOLOGICHE E BIOMOLECOLARI



SOCIETÀ ITALIANA DI
TOSSICOLOGIA

ABUSO DEGLI OPIOIDI
PER IL DOLORE CRONICO

21 gennaio 2019

Gli oppioidi: cosa sono e storia del loro uso

Paola Sacerdote

OPPIO

- L'oppio è il succo lattiginoso estratto per incisione dalle capsule non mature del *Papaver somniferum album* (papavero sonnifero) e poi condensato all'aria. Il nome "oppio" deriva dal termine greco *opos*: succo.



Storia del papavero da oppio

- 3400 AC- scritti cuneiformi sumeri e babilonesi: HUL GIL-Pianta della Gioia



- 1500AC- papiro di EBERS



- Mondo greco: Odissea:
Telemaco alla corte di Menelao, Elena versa
pharmakon nepenthes

*«Nel dolce vino, di cui bevean,
farmaco infuse contrario al
pianto e all'ira,
e che oblio seco inducea d'ogni
travaglio e cura,
chiunque misto col vermiglio
umore nel seno il ricevè,
tutto quel giorno lagrime non
gli scorrono sul volto,
non se la madre o il genitor
perduto,
non se visto con gli occhi a sé
davanti fligio avesse o fratel di
spada*

- Mito di Demetra e Persefone –misteri Eleusini



- L'oppio compare in moltissime preparazioni di pozioni (teriaca) messi a punto da medici greci e romani
 - IPPOCRATE , Galeno di Pergamo (II secolo DC)

GALENO: unguento per il vincitore delle Olimpiadi (200AD)

- *Fufcum Olympionico infcriptum: Facit ad maximos Dolores, facit & ad chemofeis, & omnino ex accommodatissimis collyriis eft: nam ftatim liberat: Cadmiæ vftæ & lotæ drachmas octo, acaciæ drac. viii. ftibii vfti & loti drac. viii. aloes Indicæ drachmas octo, croci drachmas iiii. Myrrhæ drachm. iiii. **Opii drachmas quatuor**, gummi drachm. viii. **Aqua excipe, ac vtere cum ouo. Temperamentum eft craffum.** Ego etiam pompholygis, ac thuris vtriusq; drachmas quatuor adieci.*
- *Dark Olympic Victor's (Ointment): Useful for extreme pain, against eye swellings "Chemoseis" and an entirely appropriate eye salve; since it provides relief immediately: Cadmia burnt and washed eight drachma, acacia 8 drachma, stibii burnt and washed 8 drachma, aloe Indica eight drachma, croci 4 drachma, myrrh 4 drachma, **opii four drachma**, gummi 8 drachma., **mix with water and use with an egg.** The mixture is thick. I also added four drachma of pompholygis and thuris.*

- Dopo la caduta della civiltà romana l'uso degli antichi medicinali e della medicina greca e romana si perde.... Sino a dopo l'anno 1000

- Avicenna (980-1036, persiani), nel suo Canone della Medicina Descrive gli effetti dell'oppioidi e per la prima volta parla chiaramente di «dipendenza»



- Scuola medica Salernitana: spongia somnifera
- Uso di oppiacei nei rituali magici, unguenti delle streghe etc...
- Paracelso (1493-1541) : invenzione del LAUDANO ?
(soluzione idroalcolica con oppio, zafferano, chiodi di garofano ed altro)



- 1600: Sydenham, VERO INVENTORE DEL LAUDANO luminare medico del '600, ne tesseva le lodi, scrivendo verso la fine di quel secolo: "**Tra i rimedi che la misericordia divina ha donato all'uomo per lenire le sofferenze, nessuno è così universale ed efficace come l'oppio**"

In *Othello* Act III, scene iii, Iago gloats, knowing that he has destroyed Othello's restorative sleep by planting false evidence against Cassio to provoke Othello's jealousy. Iago congratulates himself about the effects of his deception:

*Not poppy, nor mandragora,
Nor all the drowsy syrups of the world,
Shall ever medicine thee to that sweet sleep
Which thou owedst yesterday.*

Né il papavero, né la mandragora,
né tutti i soporiferi del mondo
ti ridaranno mai il dolce balsamo
del sonno che godevi fino a ieri.



Riassumendo, agli albori del XIX secolo erano note diverse preparazioni a base d'oppio: la polvere, ottenuta per disidratazione a 60 °C dell'oppio grezzo; l'estratto acquoso, ottenuto per macerazione in acqua e successiva evaporazione delle componenti idrosolubili; le soluzioni alcooliche come il laudano; le tinture, ottenute per solubilizzazione in alcool degli estratti acquosi; e gli sciroppi, preparati aggiungendo un edulcorante agli estratti acquosi. *“Con la loro somministrazione – scrisse nel 1841 Jean-Baptiste Barbier ^[64] – si ottiene nel fisico e nel morale una calma che induce al riposo. I centri nervosi sembrano stupefarsi; le impressioni esterne perdono la loro potenza; le idee illanguidiscono; [...] i movimenti organici diminuiscono; sembra che vi sia minor attrito, minor lavoro nella macchina umana; si prova una tendenza al sonno, che è dolce e grato. [...] Quanti malati, dopo l'ingestione di una piccola dose di oppio, si sentono lieti e contenti! Quanti chiedono con impazienza il calmante che ha fatto loro trascorrere una notte tranquilla! Spesso non si dorme, ma si prova una vaghezza di idee. Le inquietudini scompaiono e subentra un'estasi grata”*. La descrizione è talmente dettagliata da non lasciare dubbi sull'autosperimentazione, del resto confermata dall'autore stesso qualche pagina dopo. Negli stessi anni (1843) sull'altra sponda dell'Atlantico Jonathan Pereira ^[65], autore di un apprezzato trattato di farmacologia, scriveva: *“L'oppio è senza alcun dubbio il più importante ed efficace rimedio dell'intera Materia Medica. Per le altre medicine abbiamo una o più alternative, per l'oppio nessuna”*.

1805: isolamento dall'oppio di una base organica: la morfina

- Serturner, un farmacista di 22 anni in Wesfalia
- Primo alcaloide purificato dalle piante !
- 1832: codeina e tebaina
- 1853. nasce l'ago ipodermico: somministrazione parenterale di morfina
- Uso in ampie fasce di popolazione, do ogni livello sociale



- 1898 la Bayern acetila la morfina (come fatto con l'acido salicilico) e commercializza l'eroina (diacetil morfina,1874) come farmaco analgesico perfetto e contro la dipendenza da morfina
- Pubblicità e prescrizioni molto aggressive per ogni tipo di situazioni



BAYER
PHARMACEUTICAL PRODUCTS.

We are now sending to Physicians throughout the United States literature and samples of

ASPIRIN
The substitute for the Salicylates, agreeable of taste, free from unpleasant after-effects.

HEROIN
The Sedative for Coughs,
HEROIN HYDROCHLORIDE
Its water-soluble salt.
You will have call for them. Order a supply from your jobber.

Write for literature to
FARBENFABRIKEN OF ELBERFELD CO.
40 Stone Street, New York,
Selling Agents

BAYER
PHARMACEUTICAL PRODUCTS.

We are now sending to Physicians throughout the United States literature and samples of

ASPIRIN
The substitute for the Salicylates, agreeable of taste, free from unpleasant after-effects.

HEROIN
The Sedative for Coughs,
HEROIN HYDROCHLORIDE
Its water-soluble salt.
You will have call for them. Order a supply from your jobber.

Write for literature to
FARBENFABRIKEN OF ELBERFELD CO.
40 Stone Street, New York,
Selling Agents



BAYER
PHARMACEUTICAL PRODUCTS.

Send for samples and Literature to



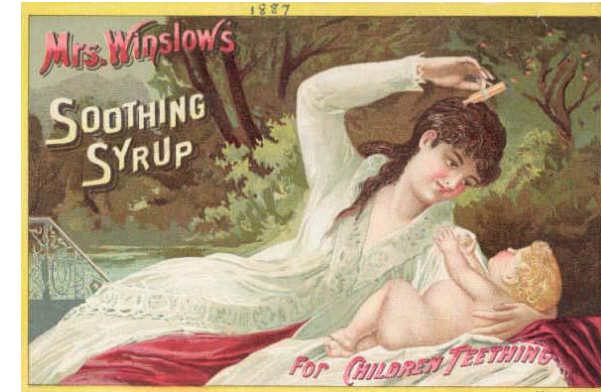
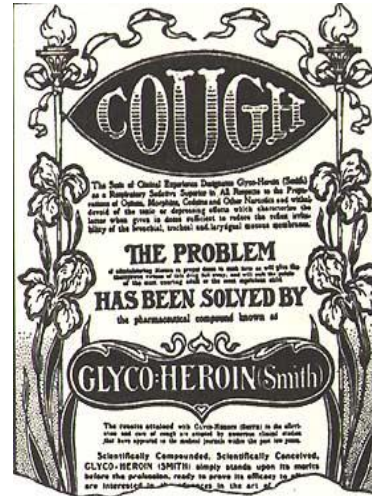
HEROIN
The sedative for coughs

LYCETOL
The uric acid solvent

SALOPHEN
The antirheumatic and antineuralgic

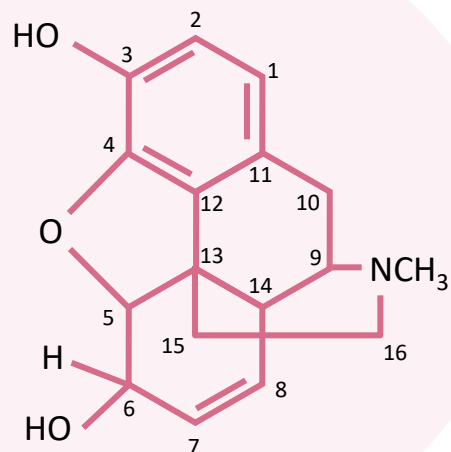
FARBENFABRIKEN OF ELBERFELD CO.
40 STONE ST NEW YORK.

Le vecchie formulazioni!

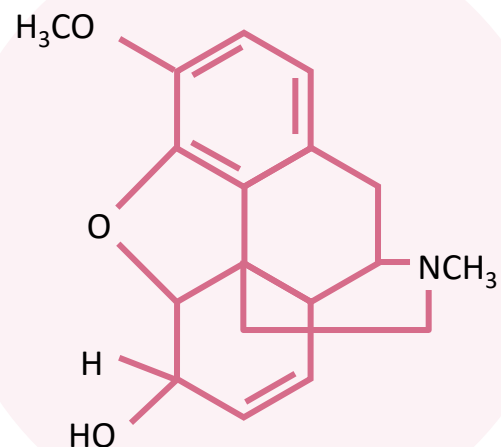


- 1920: prime leggi contro l'abuso e subito compaiono anche i problemi legati alle restrizioni per l'uso terapeutico
- 1925: formula di struttura della morfina e inizio della ricerca di altri derivati sintetici e semisintetici

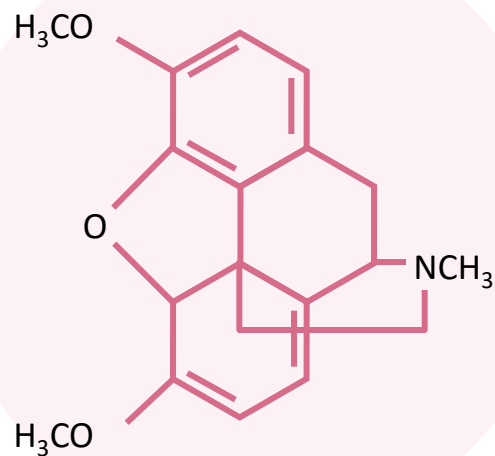
Alcaloidi fenantrenici



Morfina



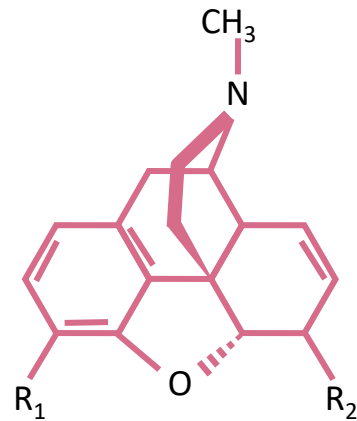
Codeina



Tebaina

Derivati semisintetici

Oppioidi di sintesi



Morphine

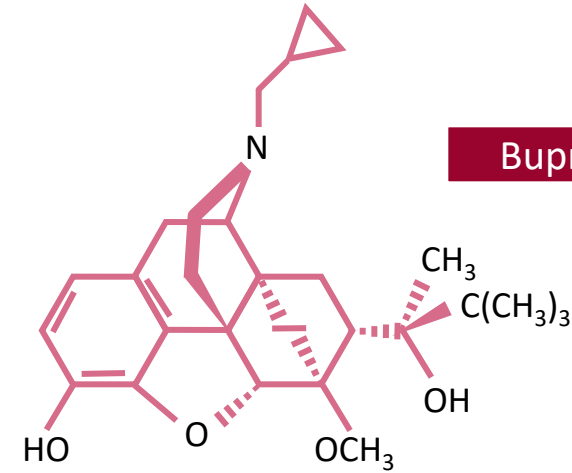
R₁: OH R₂: OH

Hydromorphone

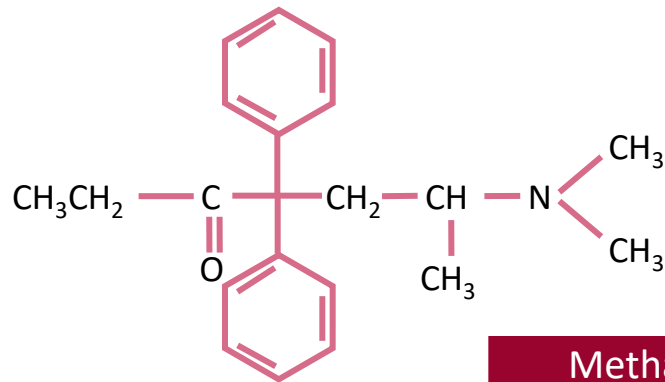
R₁: OH R₂: =O

Oxycodone

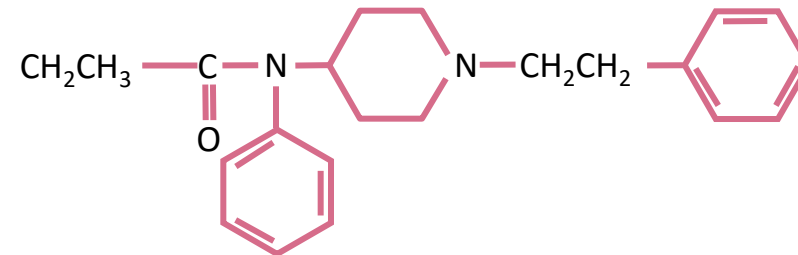
R₁: OCH₃ R₂: =O



Buprenorphine



Methadone



Fentanyl

- Oppiacei naturali

- Morfina
- Codeina
- Tebaina

- **Semisintetici
agonisti**

- Eroina
(diacetilmorfina)
- Ossimorfone
- Levorfanolo
- Ossicodone
- Destromorfano
- Buprenorfina
- Idromorfone

Oppiacei di sintesi

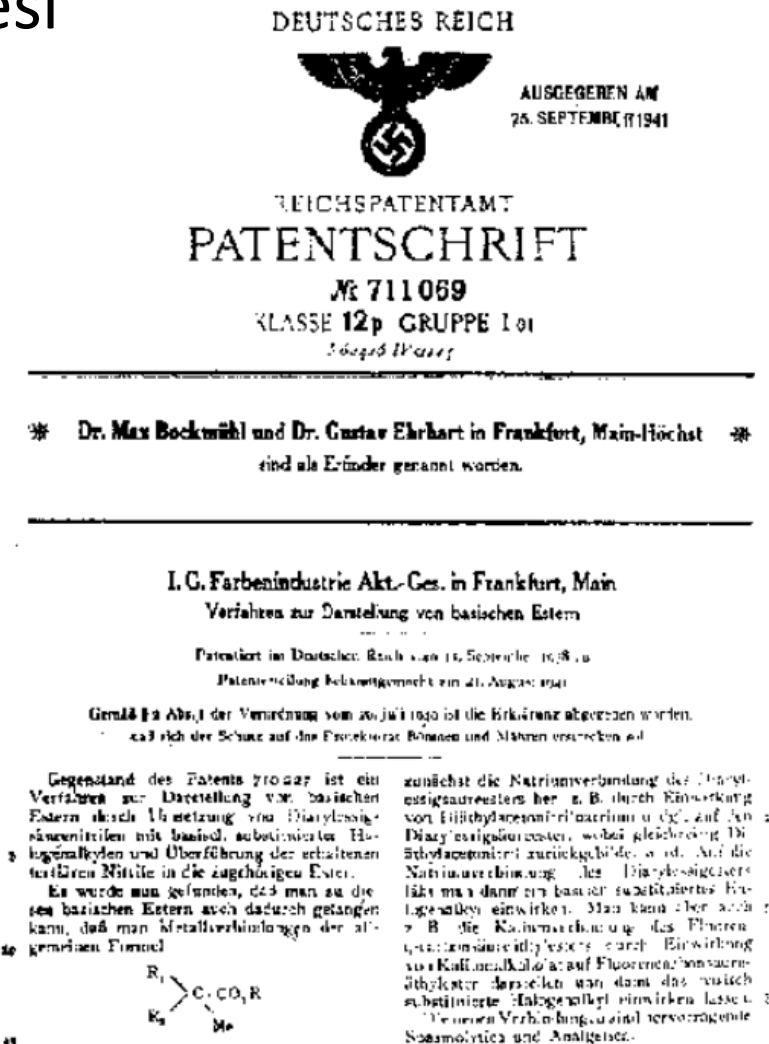
- Metadone
- Meperidina
- Destropropossifene
- Fentanyl

Semisintetici antagonisti

- Nalorfina
- Naloxone
- Naltrexone
- Levallorfanolo

- METADONE
- Sintetizzato nella Germania nazista per rendersi indipendenti dall'oppio il cui mercato era dominato dagli inglesi

- Primo nome: Adolfina!



Meccanismo d'azione e scoperta dei recettori oppiacei: dal 1970..

Sebbene gli effetti antinocicettivi e d'abuso di morfina ed altri oppioidi fossero ben conosciuti, le basi molecolari delle loro azioni sono rimaste sconosciute fino ai primi anni '70.

Nel 1973 Martin, Snyder iniziano studi di binding che porteranno al clonaggio di tre tipi principali di recettori oppioidi nel sistema nervoso centrale : μ , δ e κ .

Nel 1975 Hughes e Kosterlitz isolano, purificano e sequenziano i primi due peptidi endogeni ad attività morfina-simile chiamati *encefaline* (da encefalo).

Subito dopo, sono state isolate altre due classi di peptidi oppioidi endogeni, le *dinorfine* e le *endorfine*.

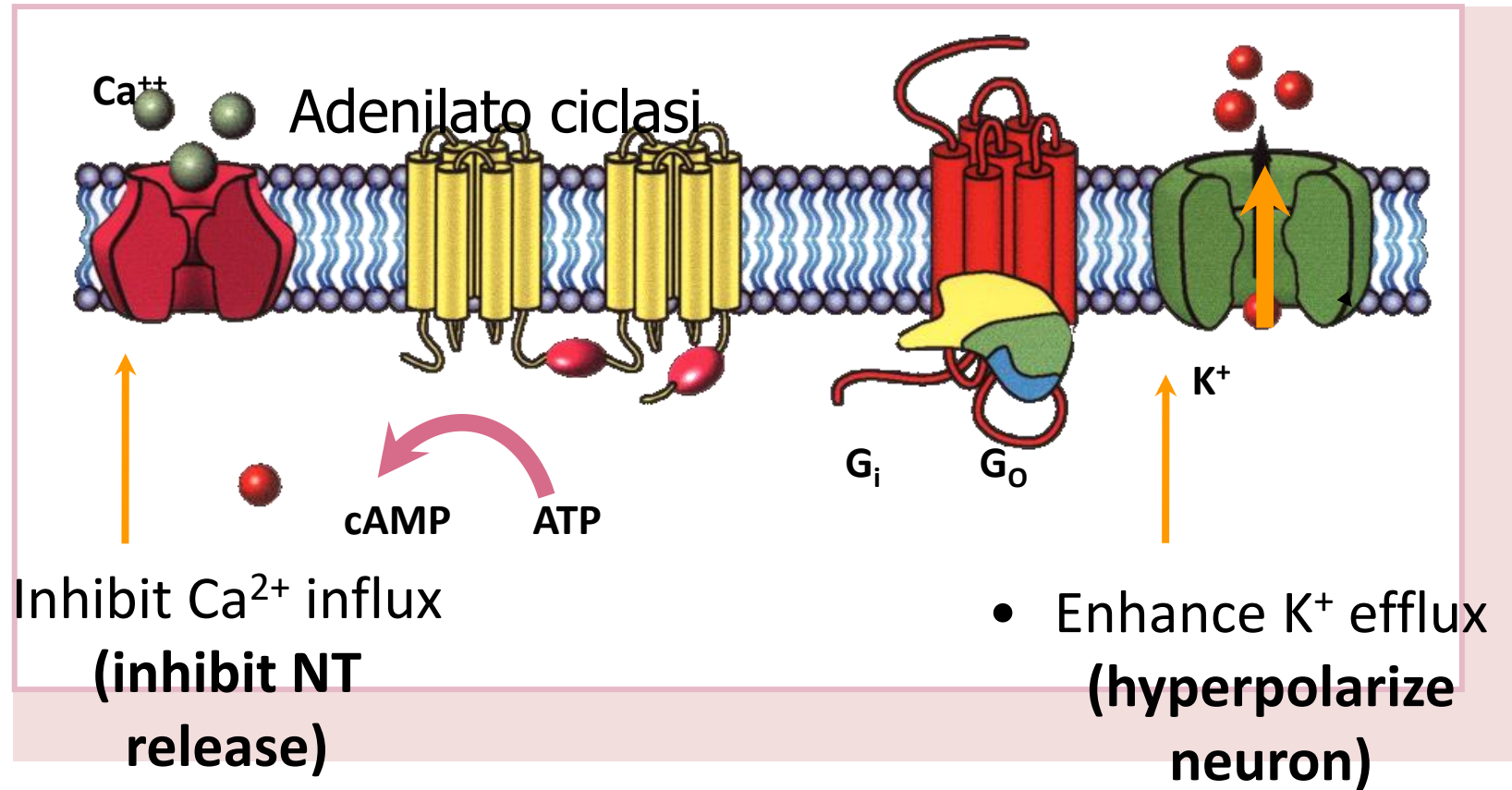
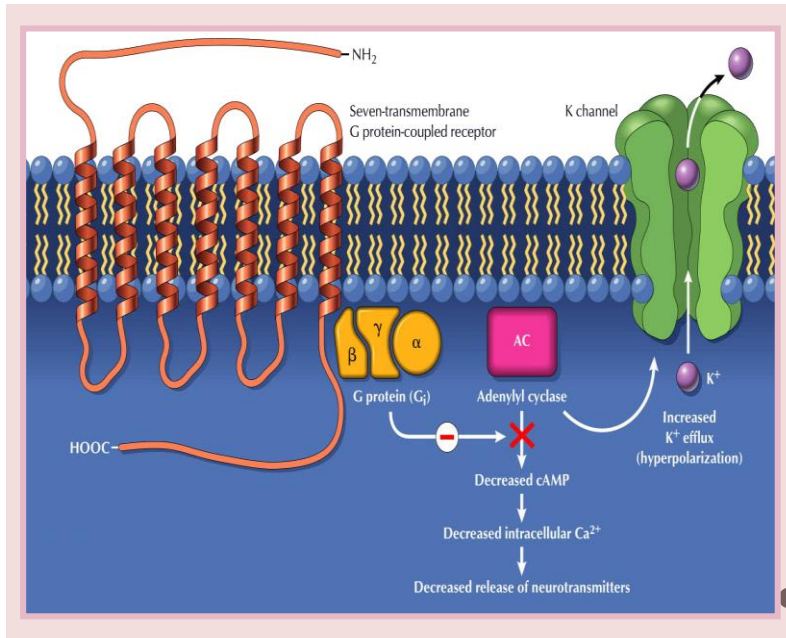
Nel 1994 è stato clonato il recettore per la *nocicettina/orfanina FQ*.

Nel 2000, la commissione dell'Unione Internazionale di Farmacologia ha adottato i termini *MOP*, *DOP*, e *KOP* per indicare i recettori dei peptidi oppioidi μ , δ e κ , rispettivamente. La commissione ha anche raccomandato i termini *NOP* per il recettore N/OFO.

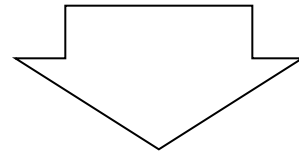
Tabella 41.3 Selettività dei farmaci oppioidi e dei peptidi per i sottotipi recettoriali

	μ	δ	κ	ORL ₁
Peptidi endogeni				
β -endorfina	+++	+++	+	—
Leu-encefalina	(++)	+++	+	—
Met-encefalina	++	+++	+	—
Dinorfina	+	+	+++	—
Orfanina FQ/ nocicettina ^a	—	—	—	+++

Meccanismo d'azione e scoperta dei recettori oppiacei: dal 1970..

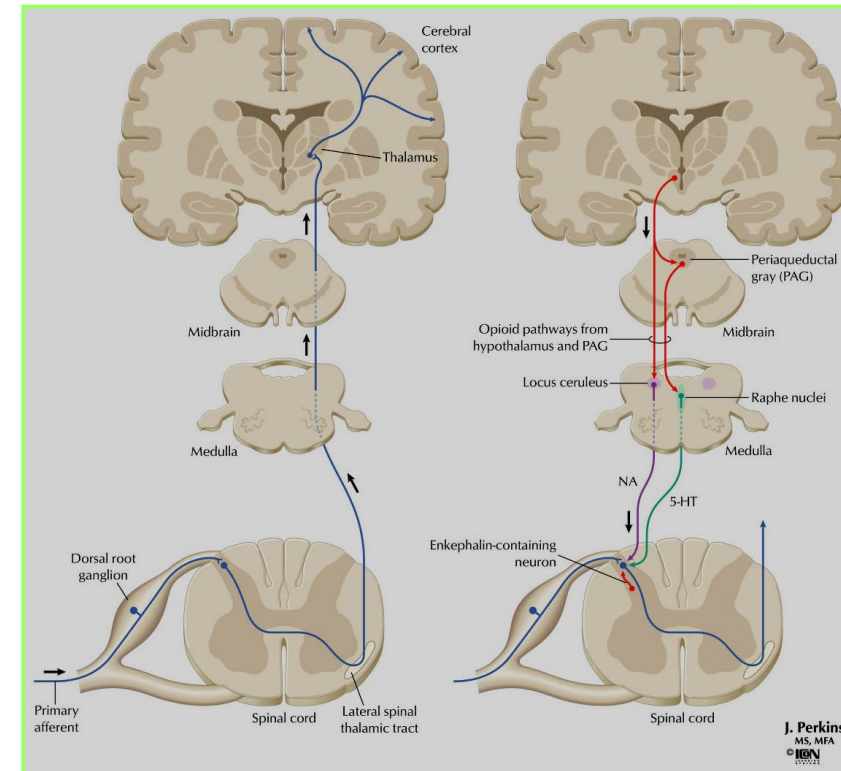
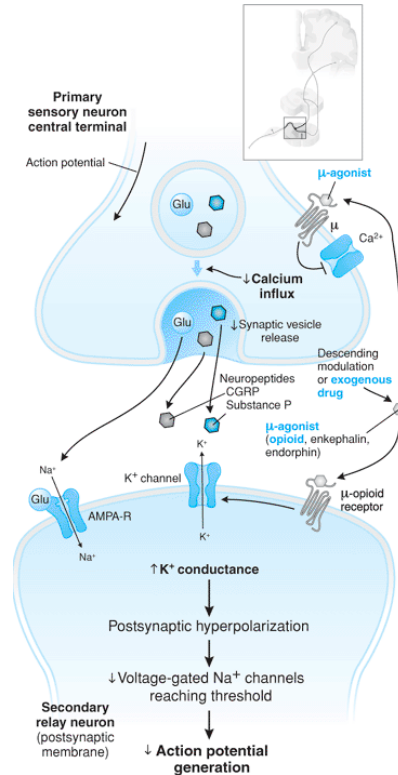


- L'inibizione della adenilato ciclastasi diminuisce il livello di AMP ciclico e quindi dell'attivazione cellulare
- L'attivazione dei canali K induce iperpolarizzazione (K esce dalla cellula)
- La soppressione di correnti di Ca^{++} , canali di tipo L postsinaptici, e di tipo N presinaptici inibisce il rilascio di neurotrasmettitori

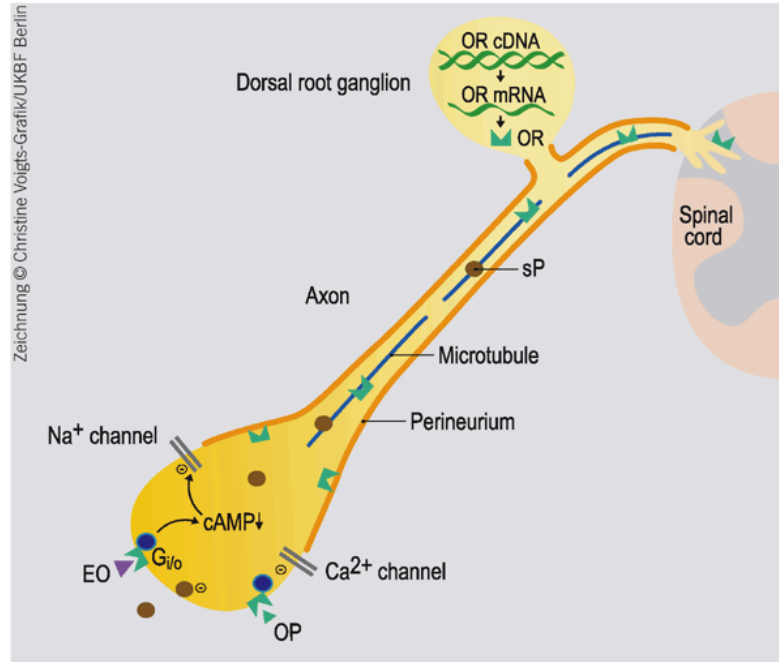


- Tutti questi meccanismi contribuiscono all'inibizione della trasmissione degli stimoli nocicettivi in varie vie neuronali

- La loro attività Analgesica è dovuta a 2 fattori:
- La collocazione strategica dei recettori lungo le vie di trasporto e di modulazione del dolore nel SNC.
- La funzione di tipo inibitorio che i recettori attivati determinano sul neurone in cui sono.



From 90s : presence of opioid receptors on
Peripheral terminals of C, Adelta fibers:



INHIBITION OF TRANSDUCTION AND DEPOLARIZATION

Distribuzione dei recettori oppioidi

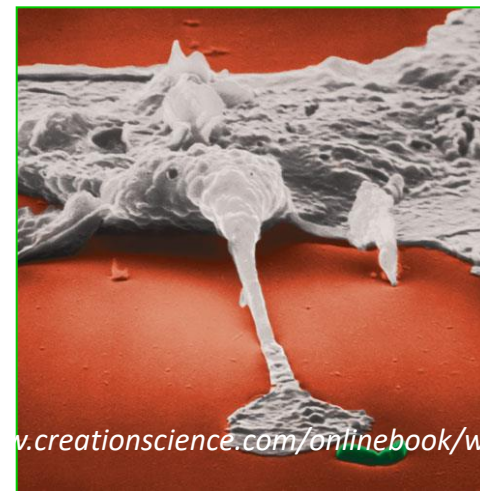
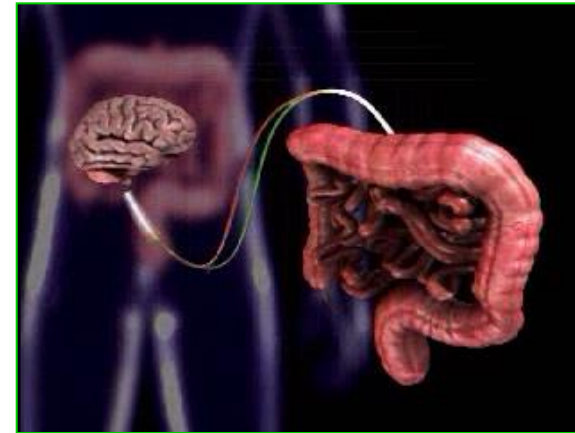
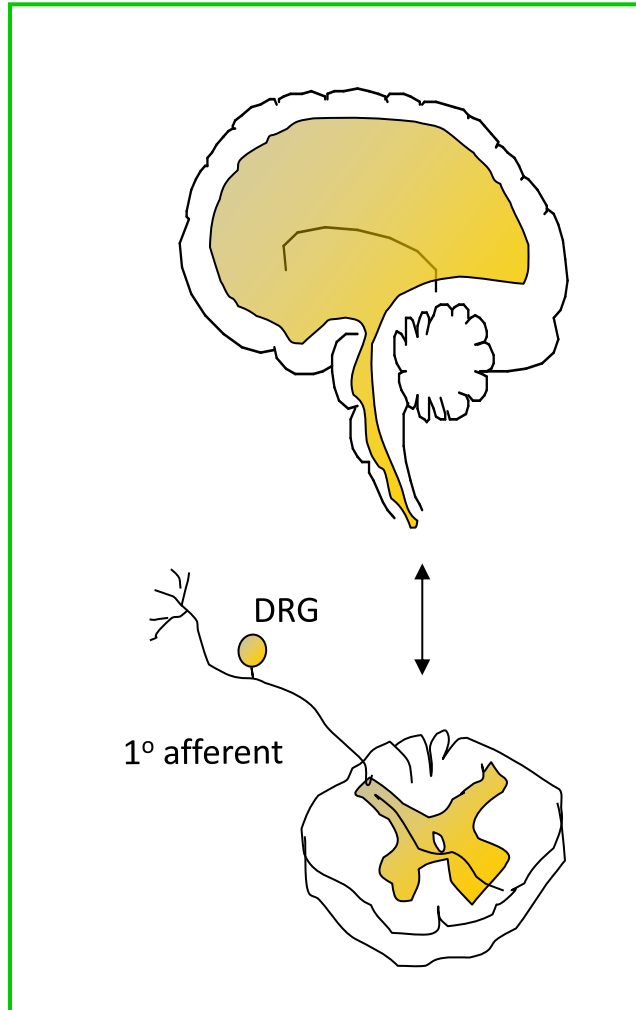


Tabella 41.2 Effetti funzionali associati ai principali tipi di recettori oppioidi

Recettore (terminologia classica)	μ	δ	κ	ORL₁
Recettore (nuova terminologia consigliata)	MOPr	DOPr	KOPr	NOPr
Analgesia				
Sopraspinale	+++	−?	−	Antioppioides ^a
Spinale	++	++	+	++
Periferica	++	−	++	−
Depressione respiratoria	+++	++	−	−
Costrizione pupillare	++	−	+	−
Ridotta motilità gastrointestinale	++	++	+	−
Euforia	+++	−	−	−
Disforia e allucinazioni	−	−	+++	−
Sedazione	++	−	++	−
Catatonìa	−	−	−	++
Dipendenza fisica	+++	−	−	−

^aIn principio si riteneva che gli agonisti ORL₁ producessero nocicezione o iperalgesia, ma successivamente si è osservato che reversiono l'effetto analgesico sopraspinale degli agonisti endogeni ed esogeni dei recettori oppioidi μ .

Effetti dei farmaci oppiacei

Effetti centrali

Analgesia
Depressione respiratoria
Emesi
Convulsioni
Miosi
Antitosse
Modulazione endocrina
Depressione immunitaria
Diminuizione transito intestinale
intestinale

Effetti periferici

Analgesia*
Vasodilatazione
↓ Lavoro cardiaco

Depressione immunitaria
Diminuizione del transito
Contrazione della muscolatura
liscia

* solo in tessuti infiammati (es.
artrite)

Effetti collaterali degli oppioidi

Inizio terapia	Mantenimento
– Stipsi – Sedazione – Secchezza fauci – Nausea – Vomito – Prurito – Ritenzione urinaria – Depressione del respiro	– Stipsi – Sedazione – Secchezza fauci – Allucinazioni – Iperalgesia, allodinia – Mioclonie – Alterazioni cognitive – Dipendenza



Outcomes a lungo termine

Depressione respiratoria

È associato alla diminuzione della sensibilità alla CO_2 del centro respiratorio del tronco cerebrale.

Diminuzione della frequenza di respiro.

NON è quasi mai un problema di rilevanza clinica.

Dosi analgesiche sono molto inferiori a quelle necessarie per avere una depressione respiratoria pericolosa

Rapido sviluppo di tolleranza.

La depressione respiratoria può insorgere:

- associazioni con altri farmaci (alcol, sedativi)
- per un accumulo di farmaco (ad es. metadone)

Dosi tossiche-overdose: morte per depressione respiratoria

Nausea e vomito

Stimolazione della "chemoreceptor trigger zone" nell'area postrema del midollo allungato.

E' un effetto collaterale molto fastidioso (40%)
diminuisce la compliance.

Va incontro a tolleranza rapidamente.

È un effetto meno frequente in pazienti costretti a letto,
perchè è presente una componente vestibolare.

Farmaci antiemetici: fenotiazine, anti 5-HT₃, metoclopramide

Tratto gastrointestinale

Tutti gli oppiacei inducono contrazione della muscolatura liscia intestinale e degli sfinteri **rallentando la peristalsi**.

Stomaco: **prolungano il tempo di svuotamento dello stomaco**: rischio di reflusso esofageo

Intestino tenue: **diminuzione delle secrezioni biliari, pancreatiche e intestinale**
ipertonica, < propulsione > assorbimento di acqua

Intestino crasso: aumento del tono, blocco delle onde propulsive, spasmo
aumento del tono dello sfintere anale

Questi effetti sono in gran parte mediati dal legame ai recettori μ presenti sulle pareti intestinali.

Lo sviluppo di tolleranza è molto lento o non si manifesta

Nonspecific treatment of opioid-induced bowel dysfunction

Drugs without affinity for opioid receptors

- Laxatives
- Prokinetic drugs
- Alternative analgesics

Partial reduction of opioid-induced constipation

Specific treatment of opioid-induced bowel dysfunction

Transdermal opioid formulations

- Transdermal fentanyl

Opioid receptor antagonists with limited systemic bioavailability

- Oral prolonged-release naloxone (combined with prolonged-release oxycodone)

Opioid receptor antagonists that do not cross the blood–brain barrier

- Subcutaneous methylnaltrexone
- Oral alvimopan
- Oral pegylated naloxol (investigative drug)

Reduction of opioid-induced constipation (transdermal fentanyl, prolonged-release naloxone, subcutaneous methylnaltrexone)
Shortening of postoperative ileus (oral alvimopan)

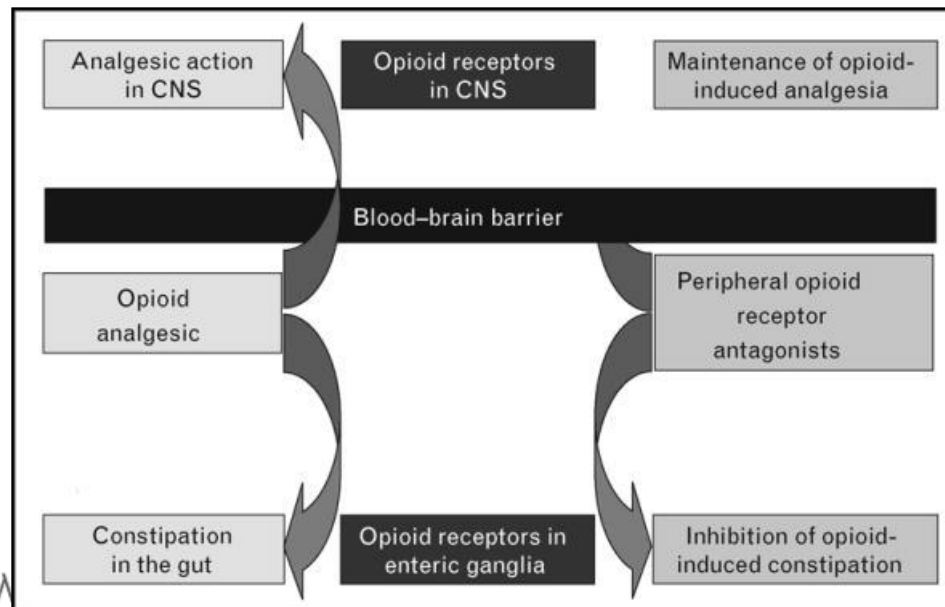
Opioid antagonists for prevention and treatment of opioid-induced gastrointestinal effects.

Holzer, Peter

Current Opinion in Anaesthesiology. 23(5):616-622, October 2010.

DOI: 10.1097/ACO.0b013e32833c3473

Figure 2 Schematic diagram illustrating the action of peripheral opioid receptor antagonists, which cannot pass the blood–brain barrier and enter the central nervous system (CNS), in inhibiting opioid-induced constipation, while opioid-induced analgesia is maintained



Altri Effetti dell' INTERAZIONE OPPIACEO-RECETTORE

ALTERAZIONI FUNZIONALI DELL'APPARATO GENITO-URINARIO

- **Ritenzione urinaria**

ALTRE ALTERAZIONI FUNZIONALI

- **Ridotta secrezione salivare**
- **Liberazione di istamina**
- **Aumento della pressione nelle vie biliari**

Effetti endocrini

**Inibizione dell'ormone di rilascio della
gonadotropina**

Diminuzione dei livelli circolanti di LH e FSH

Diminuzione della prolattina

EFFETTI sul sistema immunitario

(immunosoppressione)

TOLLERANZA

ASTINENZA

DIPENDENZA

ADDICTION

ABUSO

Formulazioni e vie di somministrazione

- Orale
- Parenterale (e.v.)
- Vie neuroassiali (epidurali, intratecali, intra ferita etc..)
- Transmucosali orali (fentanyl e sufentanil)
- Intranasale
- Via transdermica, utilizzando cerotti (per molecole potenti e lipofile, fentanyl, buprenorfina)

Come scegliere?

- MOLECOLA
 - Intensità del dolore
 - Caratteristiche del dolore
- FORMULAZIONE:
 - Caratteristiche del dolore
 - Preferenza del paziente
- NECESSITA' DI VALUTARE TUTTE LE CARATTERISTICHE E LE ESIGENZE DEL PAZIENTE IN MODO COMPLETO

ABUSE DETERRENT FORMULATIONS: FORMULAZIONI ANTI ABUSO

Impedire l'estrazione dell'oppioide dalla preparazione ER per poi iniettarlo, inalarlo, fumarlo



- Forma farmaceutica vera e propria (barriera fisica: tecnologia Tamper resistant ; anti-manomissione)
- Combinazioni agonisti/antagonisti
- Aggiunta di un ingrediente aversivo , che induca sintomi sgradevoli se il prodotto è manomesso

TAMPER RESISTANT

- utilizzare barriere fisiche che non consentano la masticazione o la frantumazione del farmaco
- barriere chimiche che impediscano l'estrazione del principio attivo attraverso solventi come acqua o alcol o solventi organici.



Combinazioni agonisti-antagonisti

- Naloxone: biotrasformazione e inattivazione >99%:
Somministrazione orale: nessuna biodisponibilità sistemica, solo effetto locale
- Naltrexone: discreta biodisponibilità sistemica anche per via orale



Opioid formulations with sequestered naltrexone: a perspective review

Robert Taylor, Robert B. Raffa and Joseph V. Pergolizzi

Ther Adv Drug Saf

2014, Vol. 5(3) 129–137

DOI: 10.1177/

2042098614526769

© The Author(s), 2014.

Reprints and permissions:

[http://www.sagepub.co.uk/
journalsPermissions.nav](http://www.sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav)

Il naltrexone è “sequestrato” e non raggiunge concentrazioni efficaci , a meno che
Il prodotto sia manomesso (tampered)

(morphine sulfate and naltrexone hydrochloride

FDA News Release

**FDA approves labeling with abuse-deterrent features for third
extended-release opioid analgesic**

October 17, 2014

MA CI SONO NOVITA' ????????

- Sono tutte molecole vecchie (ossicodone 1916, fentanyl 1960)
- L'innovazione degli ultimi anni è stata soprattutto la comparsa di nuove formulazioni che hanno sfruttato al meglio le caratteristiche di ciascun farmaco
- Tapentadolo: nuova molecola

Negli ultimi anni è emersa
l'importanza del ruolo della
farmacocinetica/ metabolismo degli
oppiacei e degli analgesici nel
determinarne sia l'analgesia sia gli
effetti avversi.

Choice of opioids in chronic pain

- Patient's characteristics
- Pharmacokinetic of opioid molecules
- Metabolization
- Multi drug treatment(drug interaction)
- Route of administration

- Reduction of side effects

Quale strategie per mitigare gli effetti non voluti degli oppioidi?

- Analgesia
- Apnea
- Sedazione
- Addiction
- Stipsi

Tutti effetti mediati dal recettore MOR

- Nuove acquisizioni di ricerca di base sui recettori oppioidi stanno portando ad una nuova era degli oppioidi???
- Ricercare la possibilità di DISSOCIARE gli effetti analgesici da quelli indesiderati, agendo comunque sul recettore oppioide

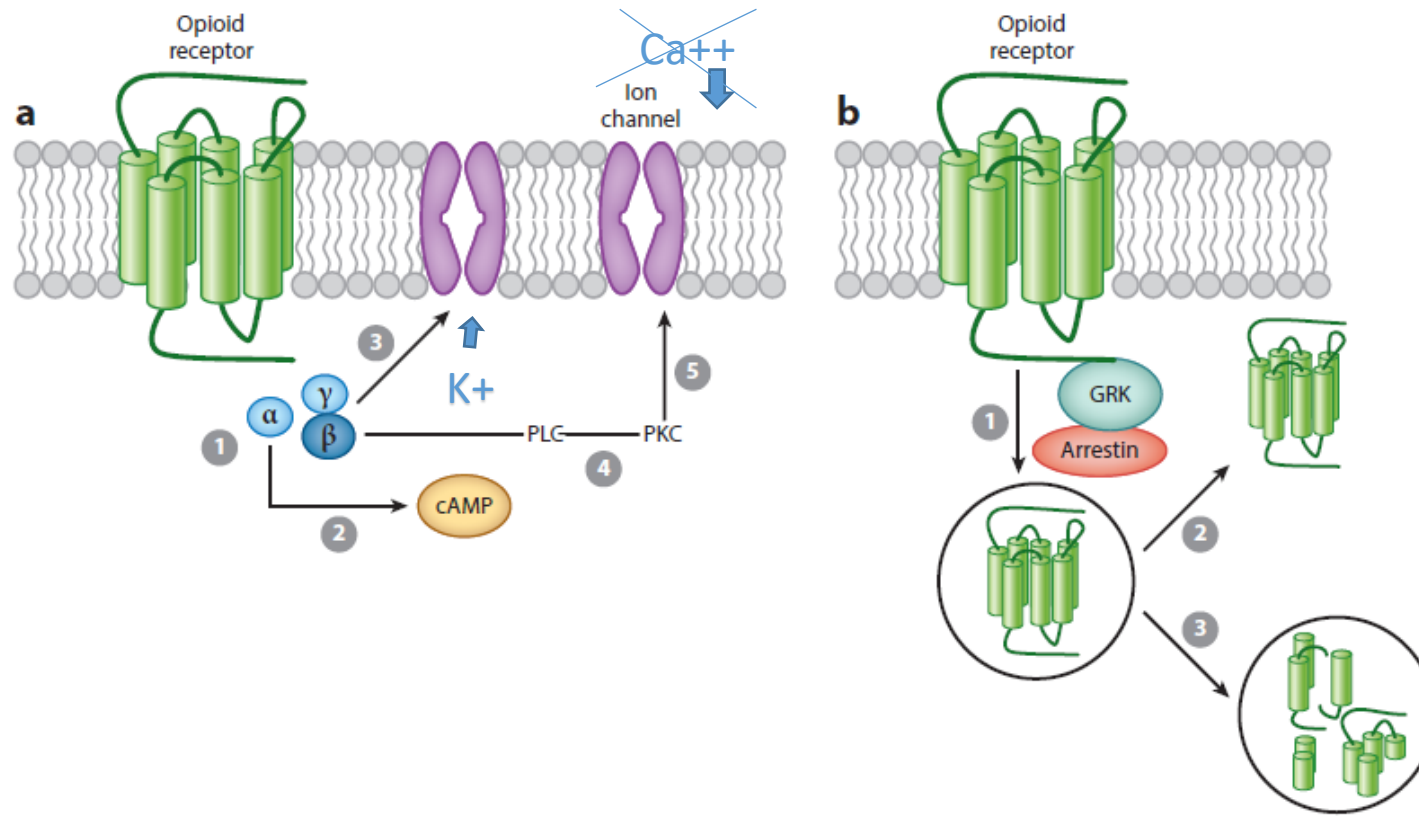


Figure 1

Opioid receptor signaling and recycling (adapted from Reference 9 with permission). (a) Opioid receptor ligands induce a conformational change at the receptor that allows coupling of G proteins to the receptor. The heterotrimeric G protein dissociates into active G_{α} and $G_{\beta\gamma}$ subunits ①, which can inhibit adenylyl cyclase and reduce cAMP ②, decrease the conductance of voltage-gated Ca^{2+} channels, or open rectifying K^{+} channels ③. In addition, the phospholipase C/phosphokinase C pathways can be activated ④ to modulate Ca^{2+} channel activity in the plasma membrane ⑤. (b) Opioid receptor desensitization and trafficking is activated by G protein-coupled receptor kinase (GRK). After arrestin binding, the receptor is in a desensitized state at the plasma membrane ①. Arrestin-bound receptors can then be internalized via a clathrin-dependent pathway and either be recycled to the cell surface ② or degraded in lysosomes ③.

Gli oppioidi classici come la morfina legano il MOR e attivano entrambe le vie intracellulari, sia quella che portava alla Analgesia sia agli effetti indesiderati

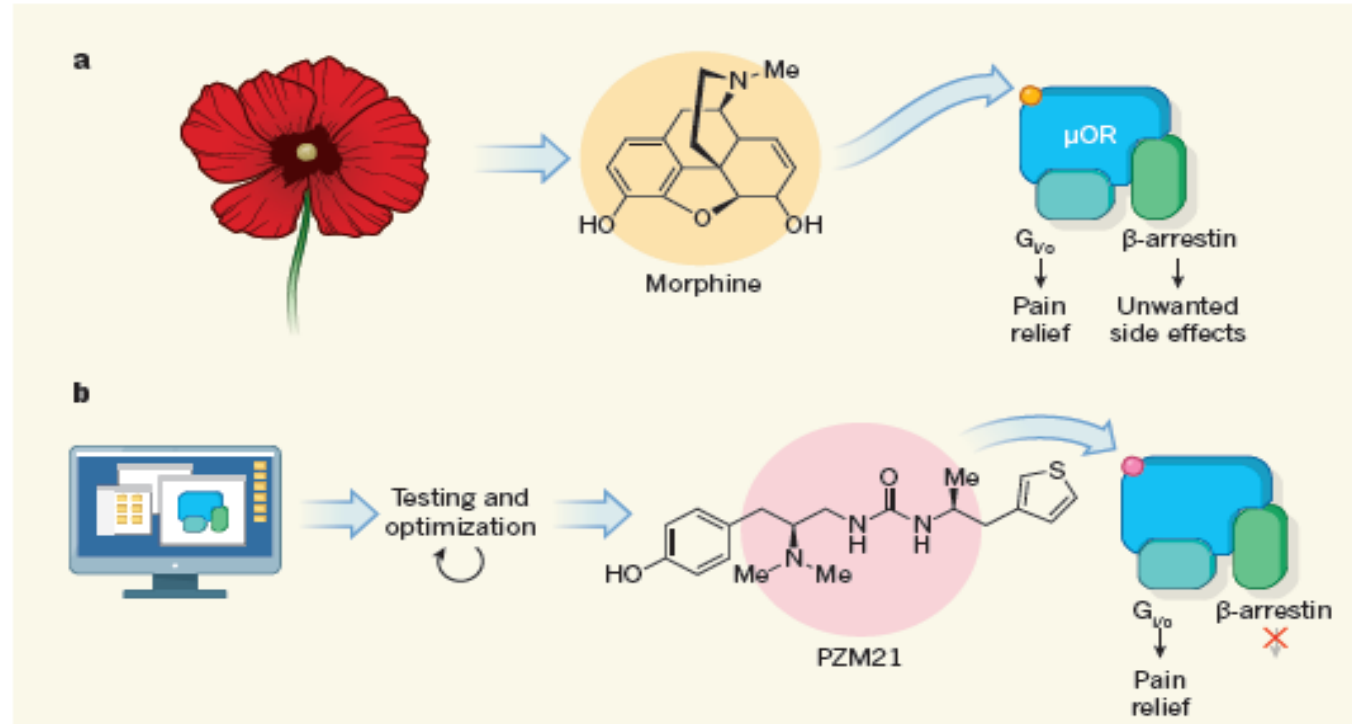


Figure 1 | New biology for an old receptor. a, The opioid molecule morphine is derived from poppies. Morphine binds to the μ opioid receptor (μ OR) protein in the mammalian brain to form an active complex with signalling proteins, including $G_{i/o}$ and β -arrestin. The $G_{i/o}$ signalling pathway is thought to mediate morphine's pain-relieving properties, whereas β -arrestin signalling results in unwanted side effects — euphoria, which can lead to addiction, as well as respiratory depression and gastrointestinal effects. b, Manglik *et al.*³ used the crystal structure of μ OR to develop a computational screening programme. The authors docked 3 million molecules to the μ OR binding site, selected the most promising candidates and then tested and optimized these to produce the drug PZM21. This compound produces highly $G_{i/o}$ -biased signalling, and effectively reduces pain in mice without other detectable effects. (Me; methyl.)

COME hanno capito questa dissociazione tra gli effetti analgesici e non voluti?

Topi KO per la beta-arrestina o topi nei quali la beta-arrestina veniva silenziata:

Effetto antinocicettivo della morfina prolungato e potenziato, ma protetti dagli effetti depressivi sulla respirazione

Concetto di BIASED agonist: attivare il recettore MOR senza ingaggiare il signalling della Beta-arrestina

Dissociate analgesia from adverse effects at the level of the receptor

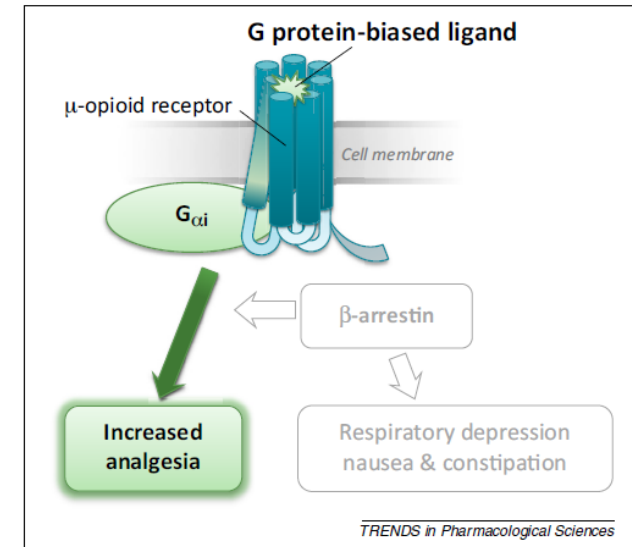
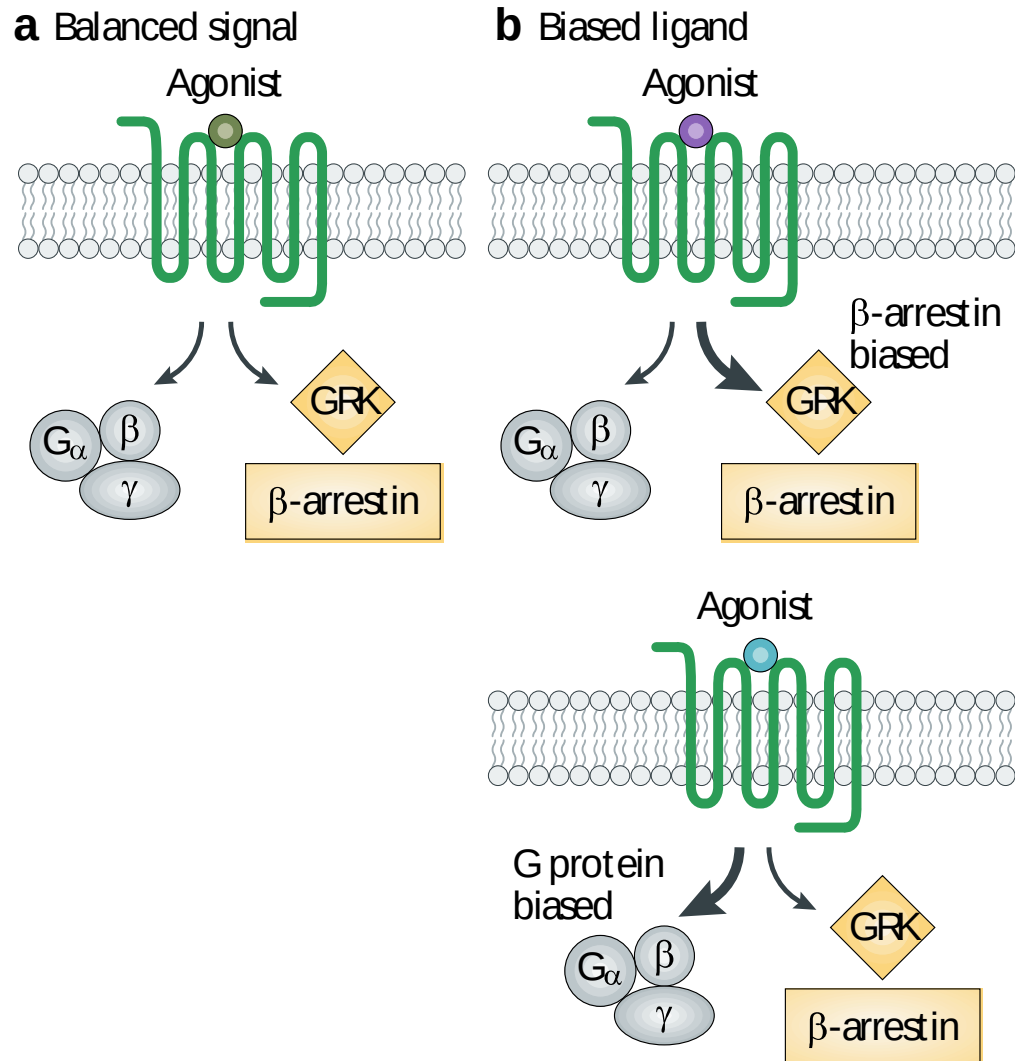
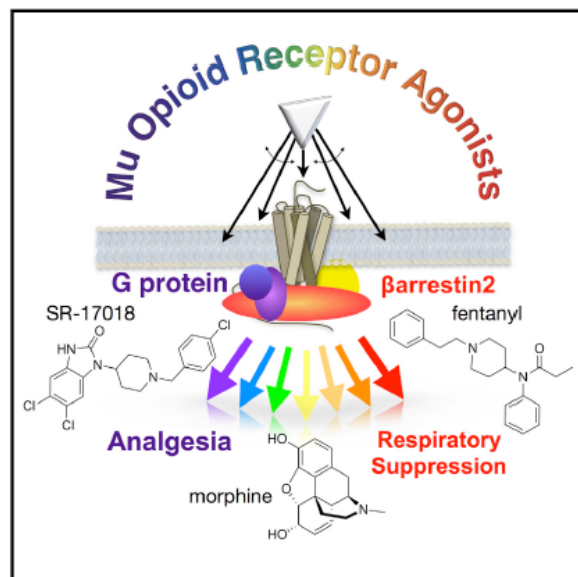


Figure 2. Clinical hypothesis for G-protein-biased ligands at the μ -opioid receptor (MOR). According to preclinical data, G_{αi} coupling at the MOR is linked to powerful opioid analgesia, whereas β -arrestin-2 recruitment is associated with respiratory and gastrointestinal dysfunction, as well as inhibition of the analgesic effect. Opioids such as morphine offer powerful analgesia but the threat of dose-limiting adverse events often prevents adequate pain relief. G-protein-biased ligands such as TRV130 bind the MOR and stabilize receptor conformations that promote G protein coupling but do not permit appreciable GRK-mediated receptor phosphorylation or β -arrestin-2 recruitment. By evading the on-target adverse events and inhibition of analgesic signals mediated by β -arrestin-2, this novel class of opioid may offer increased analgesia with improved safety and tolerability compared to currently prescribed opioids.

Bias Factor and Therapeutic Window Correlate to Predict Safer Opioid Analgesics

Graphical Abstract



Highlights

- Mu opioid agonists were made to promote signaling through G proteins or β -arrestin2
- Potency was determined for pain relief and respiratory depression in mice
- Fentanyl's narrow safety window correlates with its preference for β -arrestin2
- Increasing signaling through G proteins directly improves the therapeutic index

Authors

Cullen L. Schmid, Nicole M. Kennedy, Nicolette C. Ross, ..., Michael D. Cameron, Thomas D. Bannister, Laura M. Bohn

Correspondence

lbohn@scripps.edu

In Brief

Exploiting ligand bias enables the design of new opioid receptor ligands aimed at reducing side effects.

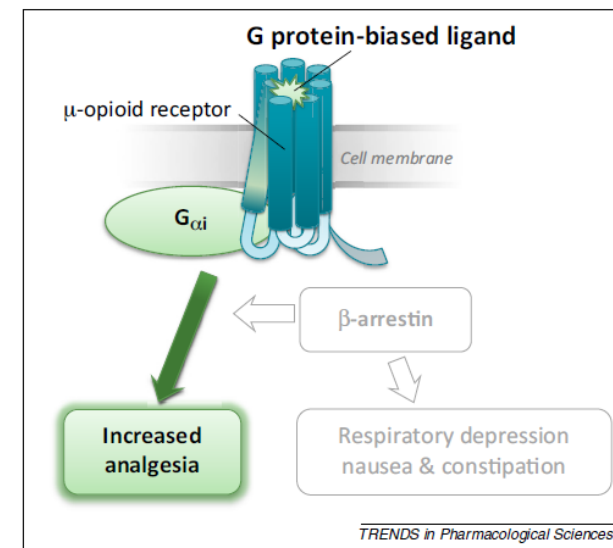


Figure 2. Clinical hypothesis for G-protein-biased ligands at the μ -opioid receptor (MOR). According to preclinical data, $G_{\alpha i}$ coupling at the MOR is linked to powerful opioid analgesia, whereas β -arrestin-2 recruitment is associated with respiratory and gastrointestinal dysfunction, as well as inhibition of the analgesic effect. Opioids such as morphine offer powerful analgesia but the threat of dose-limiting adverse events often prevents adequate pain relief. G-protein-biased ligands such as TRV130 bind the MOR and stabilize receptor conformations that promote G protein coupling but do not permit appreciable GRK-mediated receptor phosphorylation or β -arrestin-2 recruitment. By evading the on-target adverse events and inhibition of analgesic signals mediated by β -arrestin-2, this novel class of opioid may offer increased analgesia with improved safety and tolerability compared to currently prescribed opioids.

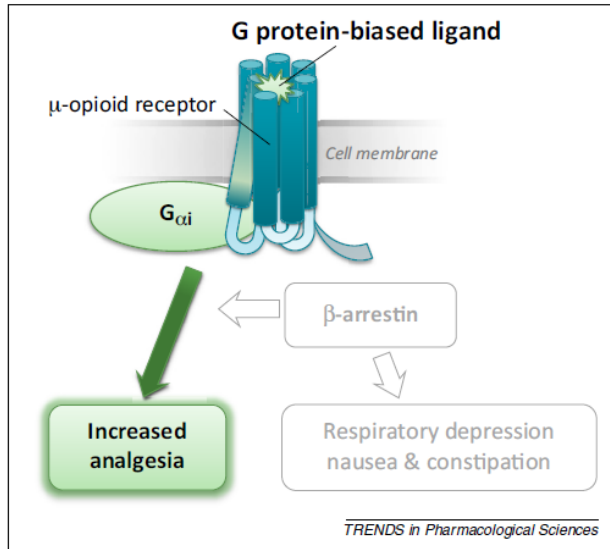
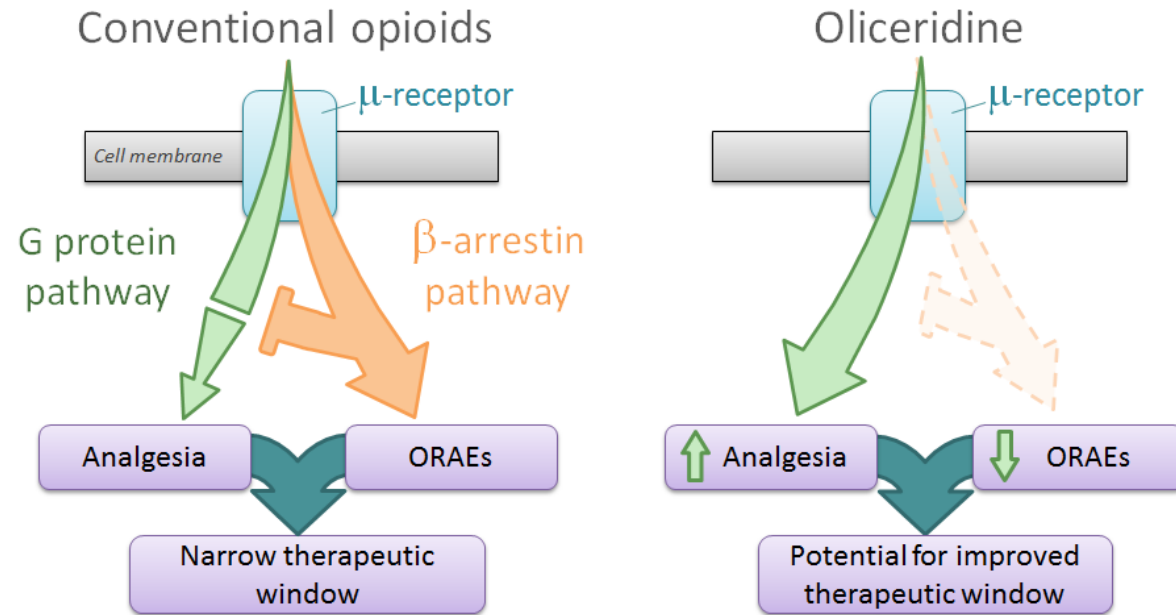


Figure 2. Clinical hypothesis for G-protein-biased ligands at the μ -opioid receptor (MOR). According to preclinical data, $G_{\alpha i}$ coupling at the MOR is linked to powerful opioid analgesia, whereas β -arrestin-2 recruitment is associated with respiratory and gastrointestinal dysfunction, as well as inhibition of the analgesic effect. Opioids such as morphine offer powerful analgesia but the threat of dose-limiting adverse events often prevents adequate pain relief. G-protein-biased ligands such as TRV130 bind the MOR and stabilize receptor conformations that promote G protein coupling but do not permit appreciable GRK-mediated receptor phosphorylation or β -arrestin-2 recruitment. By evading the on-target adverse events and inhibition of analgesic signals mediated by β -arrestin-2, this novel class of opioid may offer increased analgesia with improved safety and tolerability compared to currently prescribed opioids.

Trials (phase 2) ongoing



A randomized, Phase IIb study investigating oliceridine (TRV130), a novel μ -receptor G-protein pathway selective (μ -GPS) modulator, for the management of moderate to severe acute pain following abdominoplasty

This article was published in the following Dove Press journal:
Journal of Pain Research
6 October 2017
[Number of times this article has been viewed](#)

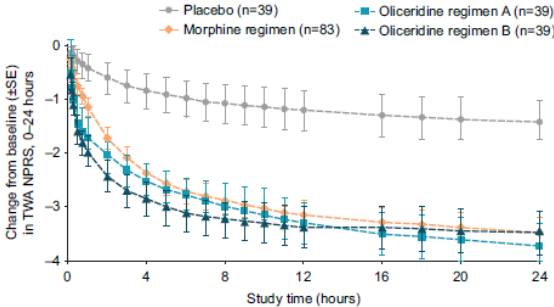


Figure 1 Changes from baseline (±SE) in TWA NPRS from 0 to 24 hours by treatment group.
Notes: Loading/patient-controlled demand doses (mg/kg): oliceridine regimen A, 1.5/0.10; oliceridine regimen B, 1.5/0.35; morphine, 4.0/1.0. P=0.0001, oliceridine regimen A versus placebo; P=0.0005, oliceridine regimen B versus placebo; P<0.0001, morphine versus placebo.
Abbreviations: SE, standard error; TWA, time-weighted average; NPRS, numeric pain rating scale.

Table 2 TEAEs in ≥10% of patients

	Placebo (n=39)	Oliceridine		Morphine regimen (n=83)
		Regimen A (n=39)	Regimen B (n=39)	
TEAEs in ≥10% of patients				
Patients with ≥1 TEAE	24 (62%) [48]	26 (67%) [54]	32 (82%) [67]	78 (94%) [238]
Gastrointestinal disorders				
Nausea	7 (18%) [7]	16 (41%) [17]	18 (46%) [18]	60 (72%) [63]
Vomiting	3 (8%) [3]	6 (15%) [6]	6 (15%) [6]	35 (42%) [35]
Nervous system disorders				
Headache	5 (13%) [5]	6 (15%) [6]	6 (15%) [6]	14 (17%) [14]
Dizziness	1 (3%) [1]	1 (3%) [1]	4 (10%) [4]	7 (8%) [7]
Somnolence	0	0	2 (5%) [2]	10 (12%) [10]
Vascular disorders				
Hypotension	1 (3%) [1]	6 (15%) [6]	3 (8%) [3]	7 (8%) [7]
Phlebitis	4 (10%) [4]	0	2 (5%) [2]	1 (1%) [2]
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders				
Hypoventilation	4 (10%) [5]	4 (10%) [4]	12 (31%) [12]	34 (41%) [34]
Respiratory depression	0 (0) [0]	3 (8%) [3]	0 (0) [0]	9 (11%) [10]

Notes: Data are number of patients (%) [number of events]. Loading/demand doses (mg/kg): oliceridine regimen A, 1.5/0.10; oliceridine regimen B, 1.5/0.35; morphine, 4.0/1.0.

Abbreviation: TEAE, treatment-emergent adverse event.

Conclusione

- 3400 AC-2019.....
- Opioids: «A never ending story»

