

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

ИНТЕГРИСАНЕ АКАДЕМСКЕ СТУДИЈЕ ФАРМАЦИЈЕ

B22 - Медицинска хемија 2

Агонисти и антагонисти мускаринских рецептора

Проф. др Слободан Новокмет

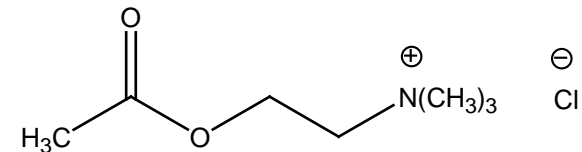
Дванаеста недеља наставе

Зимски семестар школске 2017 / 2018. године

Мускарински агонисти (миметици ацетилхолина)

- Везивањем холинергичких агониста за мускаринске рецепторе долази до следећих фармаколошких одговора:

- Контракција глатких мишића
- Вазодилатација
- повећање секреције егзокриних жлезда
- Миоза
- Снижење срчане фреквенце и снаге контракције.

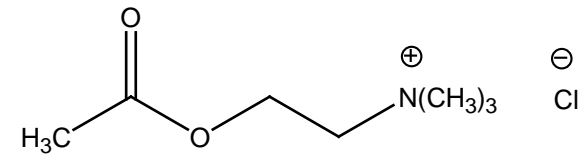


ацетилхолин

- Физиолошки неуротрансмитаер холинергичког нервног система - **ацетилхолин** је прототип агониста мускаринских и никотинских рецептора.
- Није специфичан према никотинским и мускаринским рецепторима.

Мускарински агонисти (миметици ацетилхолина)

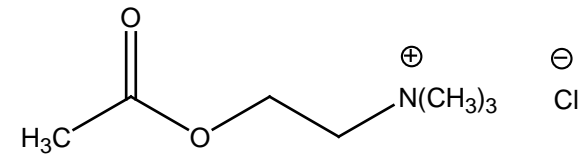
- ▶ Стабилан је у чврстом, кристалном, стању али брзо подлеже хидролизи у воденим растворима.
- ▶ Естарска функционална група ацетилхолина доприноси великој подложности хидролизи.
 - У гастроинтестиналном тракту брзо хидролизује.
 - У системској циркулацији подлеже хидролизи под дејством бутирохолинестеразе (псеудохолинестеразе или плазма холинестеразе) у серуму.
- ▶ Кватернерна амонијум функционална група ацетилхолина доприноси високом хидрофилном и јонском карактеру и повећава растворљивост у води.



ацетилхолин

Мускарински агонисти (миметици ацетилхолина)

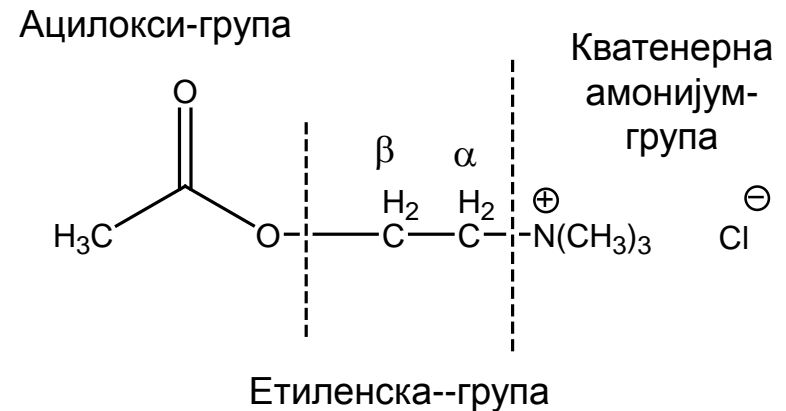
- ▶ Ацетилхолин слабо апсорбује кроз липидну мембрану и зато је *per os* примене мали степен апсорпције.
- ▶ Не може ни да се примени топикално јер није довољно липофилан да продре до корнее.
- ▶ Због наведених особина ацетилхолин не спада у терапијске агонисте.



ацетилхолин

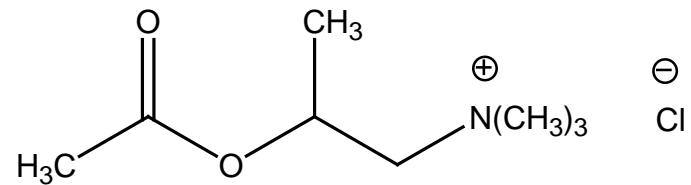
SAR-мускаринских агониста

- ▶ Молекул мора поседовати атом азота са позитивном шаржом (кватенерна амонијум со).
- ▶ За максималну потентност, метил група је алкил група супституисана на азотовом атому.
- ▶ Молекул би требало да поседује атом кисеоника (естарски кисеоник), способан да учествује у грађењу водоничне везе.
- ▶ Између естарског кисеоника и амино азота требало да буду два метиленска угљеникова атома.



Специфични мускарински агонисти - метахолин хлорид

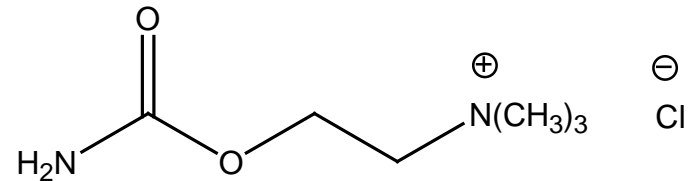
- Селективни агониста мускаринских рецептора са врло ниском активношћу према никотинским рецепторима.
- Терапијски се користи као рацемска модификација. *S*-(+)-енантиомер је 240 пута потентнији од *R*-(-)-изомера према мускаринским рецепторима.
- Примењује инхалационо за дијагностиковање астме.
- Доступан је у облику прашка који се реконституише за инхалацију.



Метахолин хлорид

Специфични мускарински агонисти - карбахол хлорид

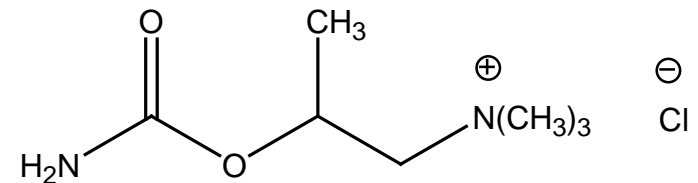
- Карбаматни аналог ацетилхолина активан према мускаринским и никотинским рецепторима.
- Карбахол је стабилнији према хидролизи од ацетилхолина.
- Због неправилне апсорпције и његове активности према никотинским рецепторима, примена у лечењу глаукома и периперативној индукцији миозе је ограничена.
- Доступан је као интраокуларни раствор и као офтамолошки раствор.



Карбахол хлорид

Специфични мускарински агонисти - бетанехол хлорид

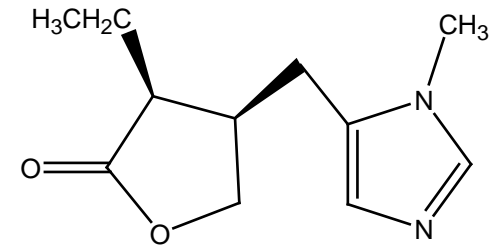
- Карбаматни аналог метахолина, селективан према мускаринским рецепторима и готово без активности према никотинским рецепторима.
- Примењује per os и користи се у лечењу постоперативне и постпорођајне ретенције урина и абдоминалне надутости.



Бетанехол

Специфични мускарински агонисти - пилокарпин хидрохлорид

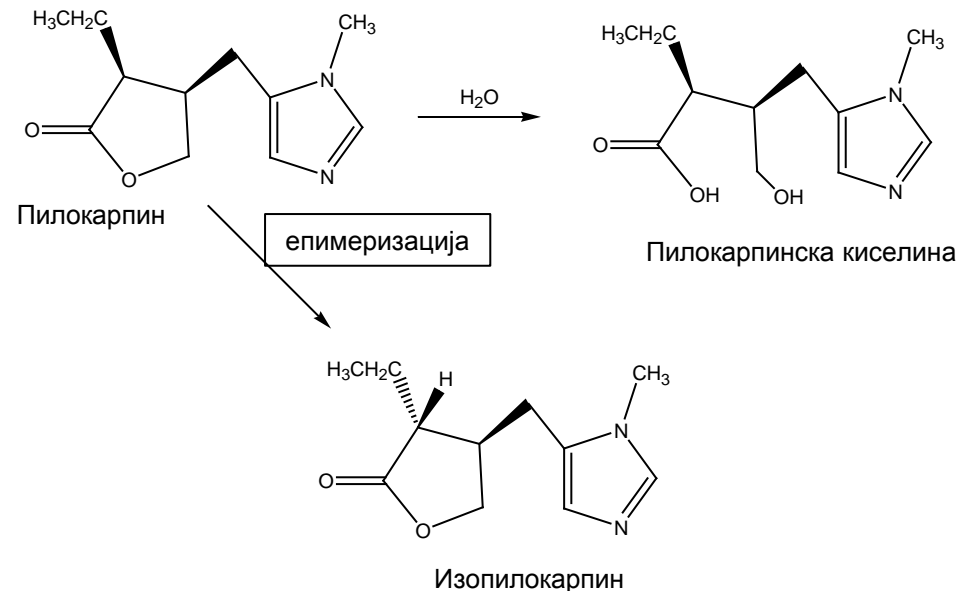
- Пилокарпин хидрохлорид је со алкалоида добијеног из *Pilocarpus jaborandi* и представља агонисту мускаринских M_3 - рецептора.
- Поседује два хирална центра на C3 и C4 атому.
- Природни алкалоид је 3S,4R-(+)-пилокарпин који поседује pK_a 6,8 и $\log D$ на pH 7,4 је 1,03.
- Пилокарпин је доступан у облику таблета, раствора за офтамолошку примену и гела.
- Користи у лечењу ксеростомije (сува уста) која је настала након радио терапије главе и врата, Sjogren-овог синдрома, и оралног мукозитиса након хемотерапије.



Пилокарпин

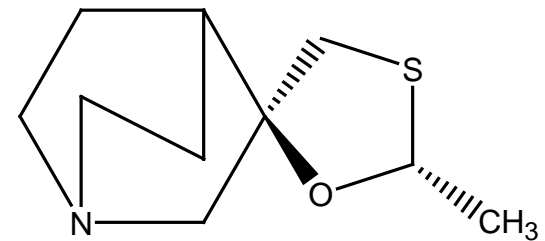
Специфични мускарински агонисти - пилокарпин хидрохлорид

- Пилокарпин у својој структури поседује лактонски прстен, његов раствор је подложен:
 - Хидролизи у којој настаје фармаколошки неактивна пилокарпинска киселина;
 - Базно-катализованој епимеризацији C3 лактонског прстена при чему настаје изопилокарпин, неактивни стереоизомер пилокарпина.
- Епимеризација није озбиљан проблем уколико се лек складишти на адекватан начин.
- Раствор треба да се чува на собној температури.
- Гел треба да се чува у фрижидеру и да се обележи барем 2 недеље пре истека рока.



Специфични мускарински агонисти - цевимелин хидрохлорид

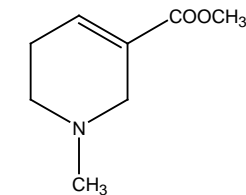
- Цевимелин је дериват хинуклидина.
- Парцијални агониста M_1 -мускаринских рецептора у ЦНС-у и M_3 -мускаринских рецептора у епителном ткиву сузних и пљувачних жлезда.
- Метаболише се посредовањем *CYP2D6*, *CYP3A3*, *CYP3A4* до инактивних метаболита, *cis*- и *trans*-сулфоксида, N-оксида и глюкуронида.
- Цевимелин хидрохлорид је доступан у облику капсула у терапији ксеростомije повезане са *Sjogren*-овим синдромом.



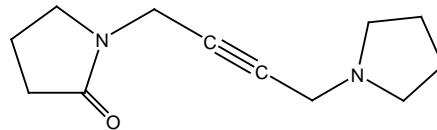
Цевимелин

Будући мускарински агонисти

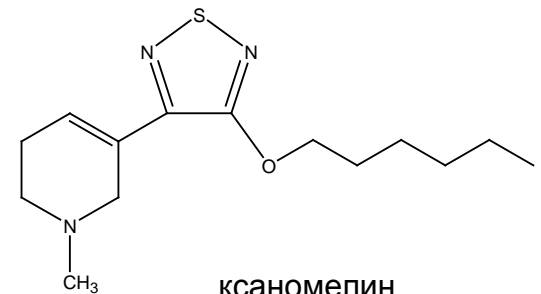
- Развој нових мускаринских агониста се одвија у правцу извођења лекова за лечење Алцхајмерове болести и осталих когнитивних поремећаја.
- Аналоги ареколина и оксотреморина су селективни агонисти мускаринских рецептора лоцираних у ЦНС-у.
- Ксаномелин је агониста мускаринских M_1 - и M_4 -рецептора намењен за лечење Алцхајмерове болести.
 - Тренутна истраживања која се спороводе у клиничким студијама показују обећавајуће резултате.
 - Не може да се примењује орално у ефективним дозама али је могућа примена трансдермалним системима за испоруку.



ареколин



оксотреморин



ксаномелин

Мускарински антагонисти (антагонисти ацетилхолина)

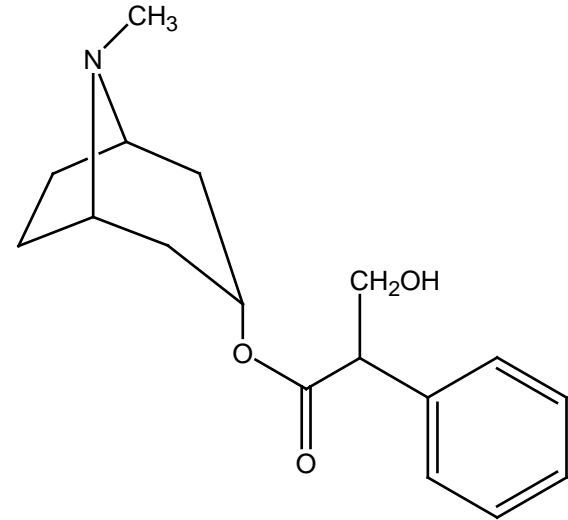
- ▶ Мускарински антагонисти су једињења која поседују висок афинитет за везивање према мускаринским рецепторима али не изазивају активност.
- ▶ Када се антагониста веже за рецепторе, рецептор пролази кроз промене у биоконформацији које се разликују од оних које су узроковане везивањем агонисте.
- ▶ Мускарински антагонисти се често називају и антихолинергици, антимускарински лекови, холинергички блокатори, антиспазматичи, парасимпатолитичи.
- ▶ Термин „антихолинергици“ у правом смислу речи описује лекове који блокирају и мускаринске и никотинске рецепторе.
- ▶ Мускарински антагонисти су компетитивни (реверзибилни) антагонисти ацетилхолина чији су фармаколошки ефекти супротни од ефеката мускаринских агониста:
 - Смањују контракцију глатких мишића гастроинтестиналног и уринарног тракта, дилатирају зенице и снижавају гастричну, мукоцилијарну и пљувачну секрецију.

Специфични мускарински антагонисти

- ▶ Алкалоиди из фамилије Solanacea су специфични лекови (*Solanaceous* алкалоиди) и најстарији познати антихолинергички лекови.
- ▶ *Atropa belladonna* (велебилје), *Hyoscyamus niger* (црна буника), *Datura stramonium* (татула) су биљке које имају значајни историјски значај јер су помогли у разумевању парасимпатичког нервног система.
- ▶ (-)-Хијосциамин и скополамин су два алкалоида у широкој терапијској примени.

Специфични мускарински антагонисти - атропин

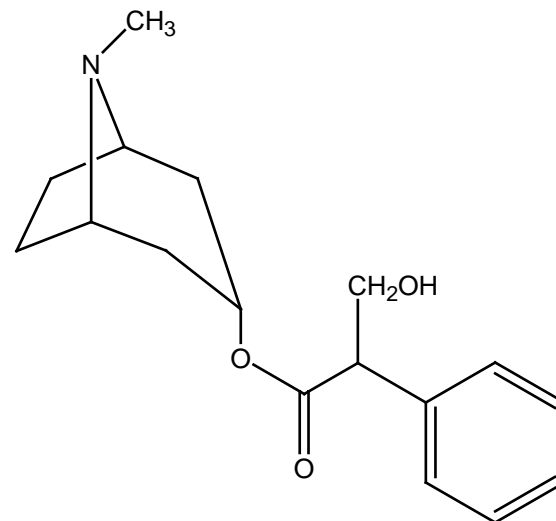
- Атропин представља естар тропинске киселине и у терапији се користи у облику сулфата.
- Први молекул за који је потврђено да блокира ефекте мускарина и електро-стимулацију парасимпатичког нервног система.
- Атропин се користи у терапији брадикардије и преоперативно у циљу смањења секреције током хируршке интервенције.
- Може се применити код тровања органофосфатима и инсектицидима, јер смањује мускаринско холинергичко дејство изазвано овим супстанцама.



Атропин

Специфични мускарински антагонисти - атропин

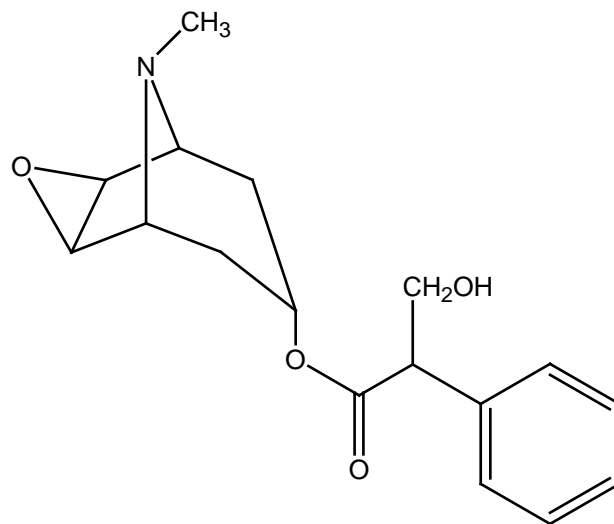
- Око 50% пер ос унете дозе атропина се елимише непромењено путем урина:
 - 24% се елиминише као норатропин
 - 15% као N-оксид,
 - док мање од 5% подлеже неензимској естарској хидролизи.
- Код одраслих особа полувреме елиминације атропина износи 4 часова, а код деце 6,5 часова.



Атропин

Специфични мускарински антагонисти - скополамин

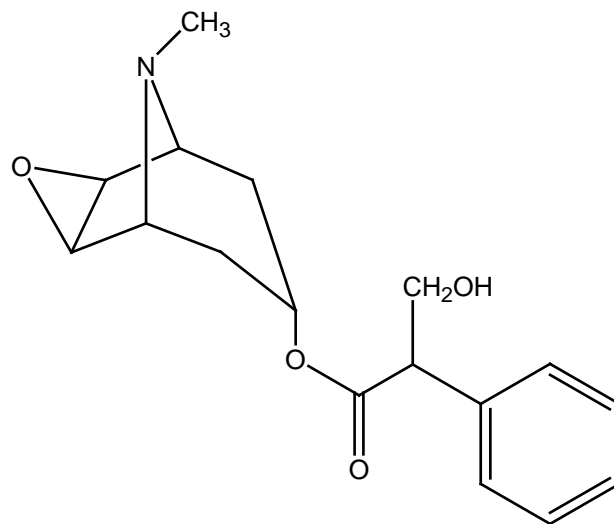
- Алкалоид који је по хемијским и фармаколошким особинама сличан атропину.
- Скополамин је генерички назив за природни алкалоид (-)-хијосцин.
- У терапији се користи у облику соли хидробромида, јер је мање хигроскопан у односу на његове друге соли.
- Скополамин у терапијским дозама изазива депресију ЦНС-а за разлику од атропина и осталих антимускаринских агенаса који врше стимулацију ЦНС-а.



Скополамин

Специфични мускарински антагонисти - скополамин

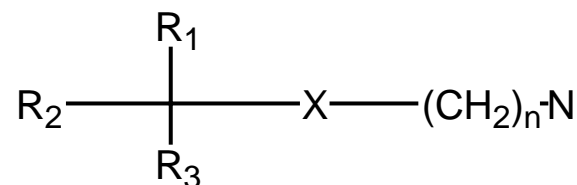
- Најчешће се користи у терапији кинетоза, и то у виду трансдермалног фластера који се апликује на кожу иза ува одакле се апсорбује у системску циркулацију.
- Продире кроз плаценталну и крвно-моздану баријеру.
- Интензивно се метаболише у јетри коњугацијом, а мање од 5% се елиминише непромењено преко урина.



Скополамин

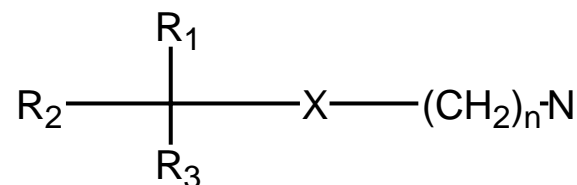
SAR-мускаринских антагониста

- R₁- и R₂-супституент треба да буду карбоциклични или хетероциклични прстенови због максималне антагонистичке јачине (један прстен је ароматичан, а други засићен или поседује само једну олефинску везу).
- R₁- и R₂- супституент могу да буду кондензован ароматични трициклични систем (ограничене величине).
- R₃-супституент може бити водоник, хидроксилна група, хидроксиметил група или карбоксамид.



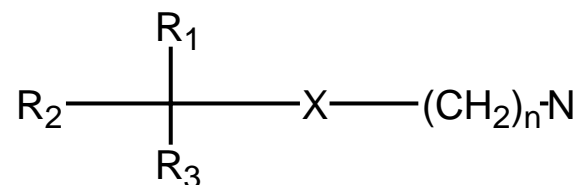
SAR-мускаринских антагониста

- R₃-супституент може бити саставни део R₁- или R₂- цикличних система.
- Када је R₃-супституент хидроксилна група или хидроксиметил група, антагониста је потентнији од молекула који у својој структури нема ове групе.
- Хидроксилна група на месту R₃-супституента повећава јачину везивања учествујући у водоничној интеракцији са рецептором.
- X-супституент је естарска група у потентнијим антихолинергичким молекулима лекова. Међутим, ова функционална група није обавезна за мускаринску антагонистичку активност. X-супституент може бити и етар, а може бити и потпуно уклоњен.



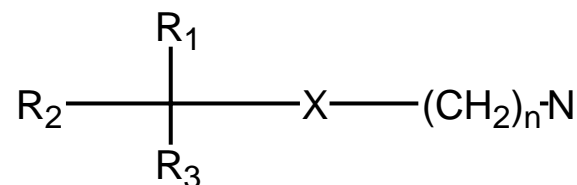
SAR-мускаринских антагониста

- N-супституент је кватернерна амонијумова со код најпотентнијих антихолинергичких лекова. Алкил-групе у N-супституенту су најчешће метил-, етил-, или изопропил- група.
- Дужина алкил ланца између цикличног система и азота из амина може бити од два до четири угљеника. Најпотентнији антихолинергички лекови имају две метил- јединице у овом ланцу.



SAR-мускаринских антагониста

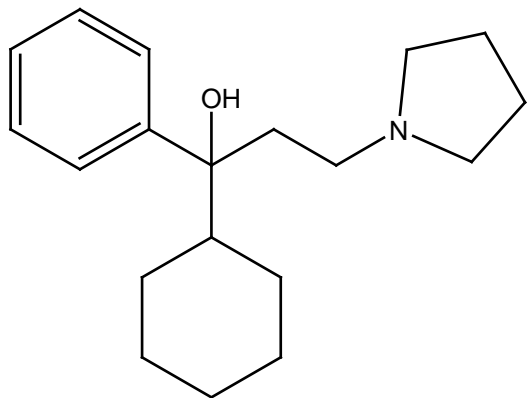
- Мускарински антагонисти се компетитивно везују за рецептор у односу на агонисте, захваљујући присуству волуминозних група у R_1 - и R_2 -положају.
- Антагонисти су волуминознији од агониста што указује да се R_1 - и R_2 -групе везују са спољашње стране везујућег места за ацетилхолин.
- Околина везивног места за ацетилхолин је хидрофобне природе што указује да су код потентних холинергичких антагониста, групе R_1 - и R_2 -хидрофобне (пентил, циклохексил, циклопентил).



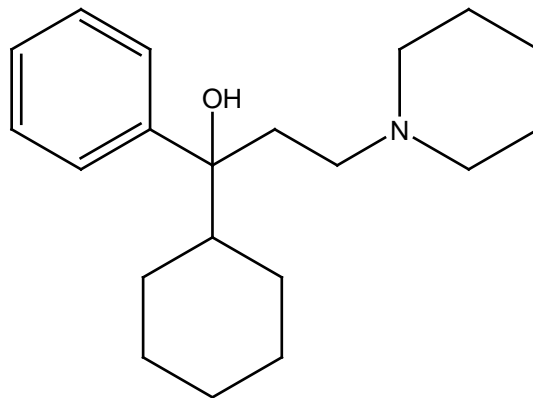
Терапијски антихолинергици

- ▶ Ефикасни су након *per os* или парентералне примене.
- ▶ Када у својој структури поседују кватернерну амонијум со, не апсорбују добро из гастроинтестиналног тракта због њиховог јонског карактера.
- ▶ Користе за лечење улцера или других стања код којих је потребно смањити секрецију гастричне киселине.
- ▶ Антагонисти са терцијарним азотом у својој структури се боље апсорбују и дистрибуирају без обзира на начин администрације, а посебно су корисни када је потребна системска дистрибуција.
- ▶ Антагонисти са терцијарним азотом у својој структури лако пролазе кроз крвно-моздану баријеру

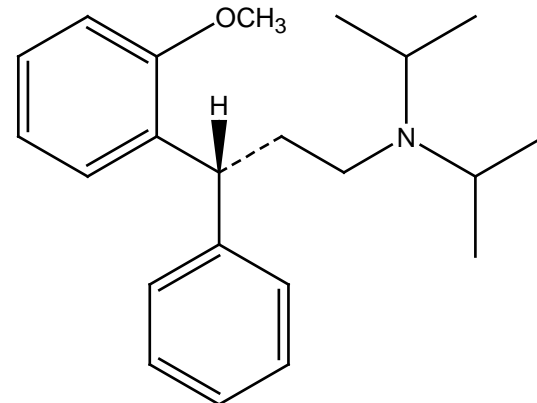
Терапијски антихолинергички аминокалкохоли



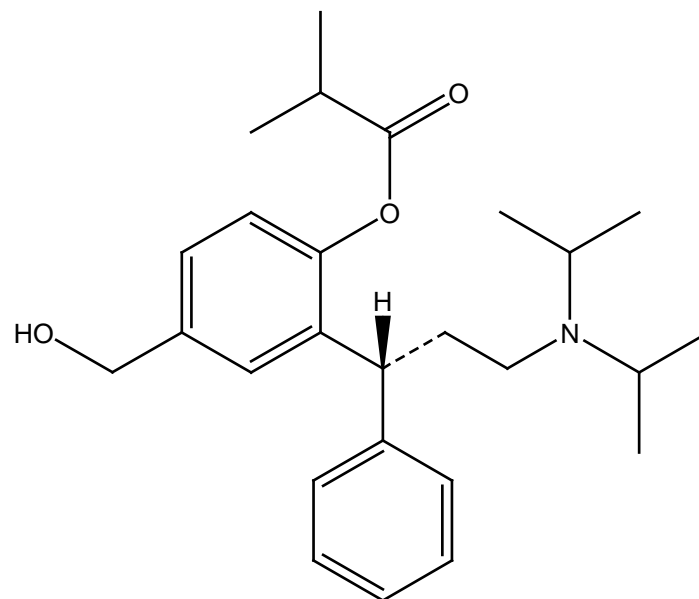
проциклидин



трихексилфенидил

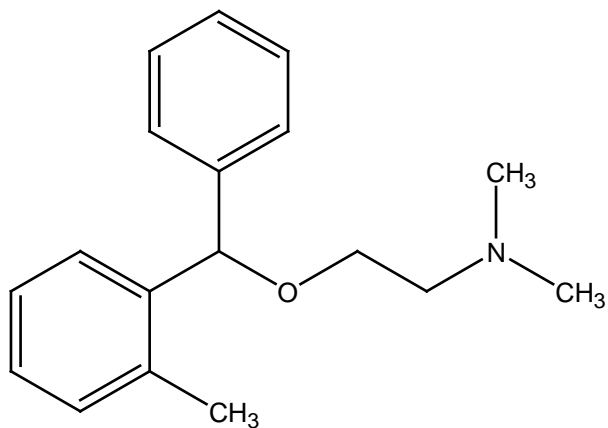


толтеродин

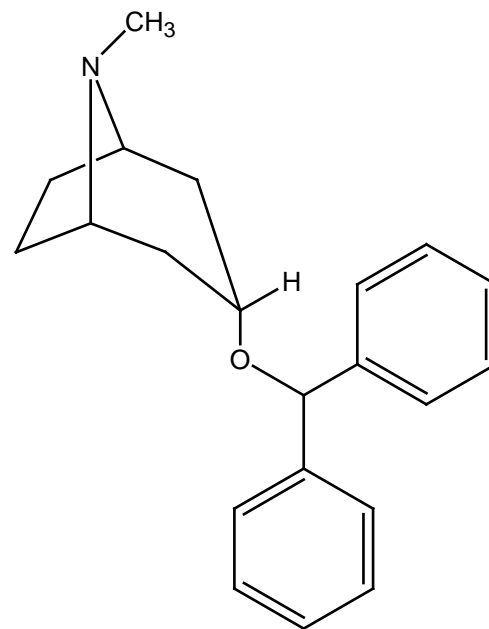


фесотеродин

Терапијски антихолинергички аминокетри

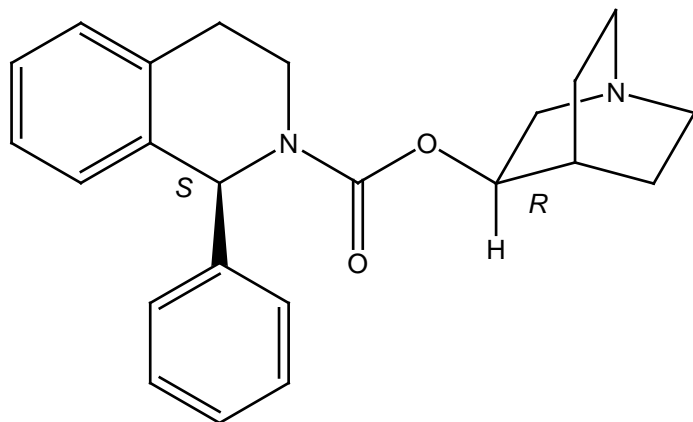


орфенадрин

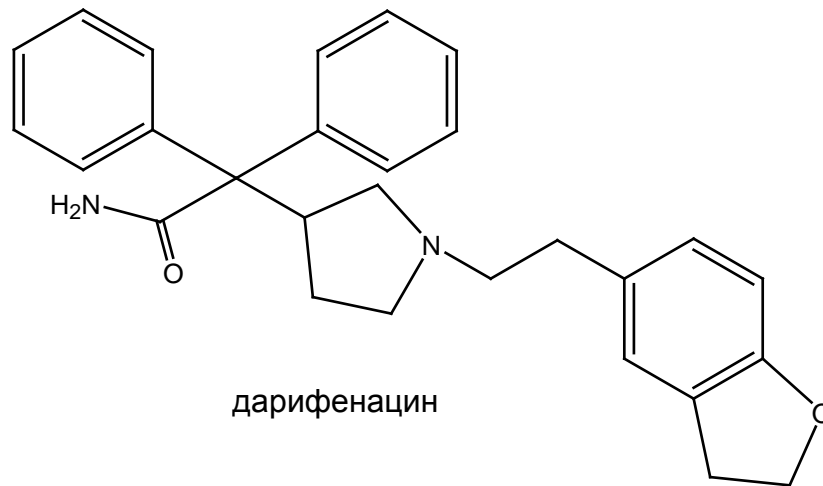


бензтропин

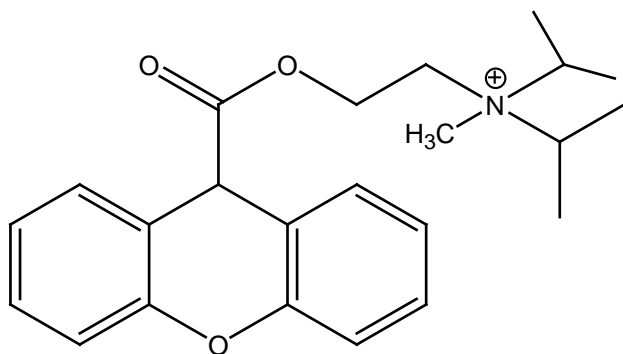
Остали терапијски антихолинергици



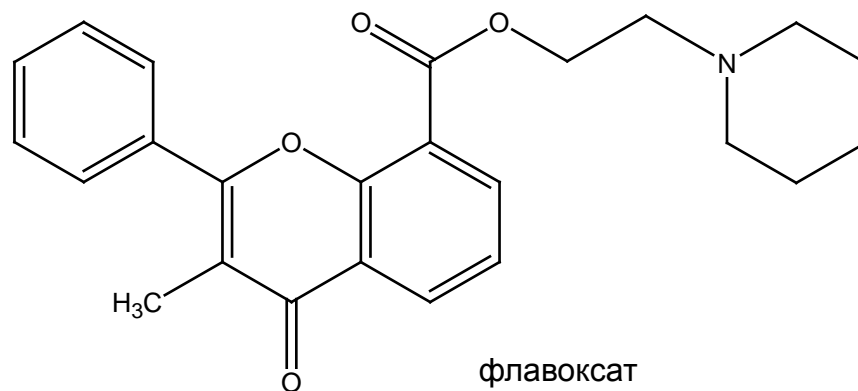
солифенацин



дарифенацин



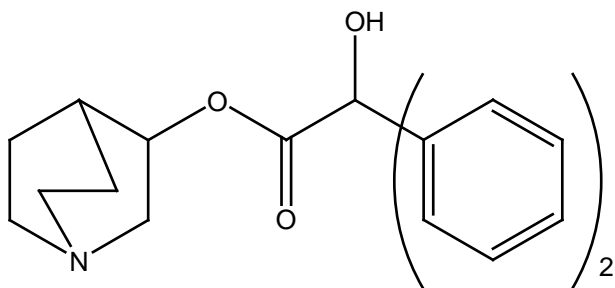
пропантелин



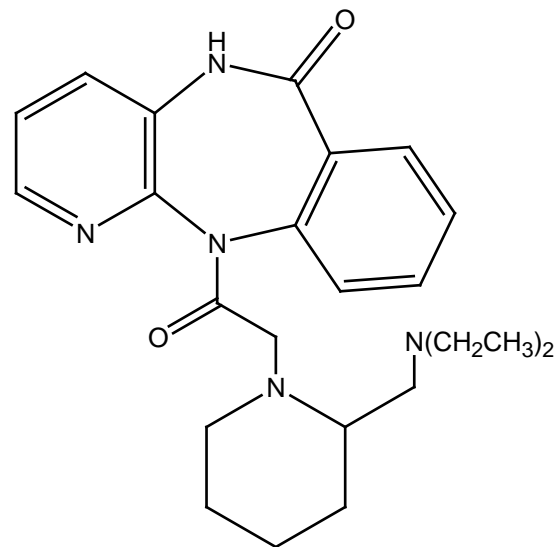
флавоксат

Новији антагонисти мускаринских рецептора

- Новији антагонисти мускаринских рецептора (нпр. 3-хинуклидинил-бензилат) поседују већи афинитет према рецепторима у поређењу са класичним антагонистима.
- Телензепин и пирензепин су новијих селективни антагонисти мускаринских M_1 -рецептора који су испитивани у клиничким студијама за лечење улкуса дуоденума.



3-хинуклидинил-бензила



телензепин