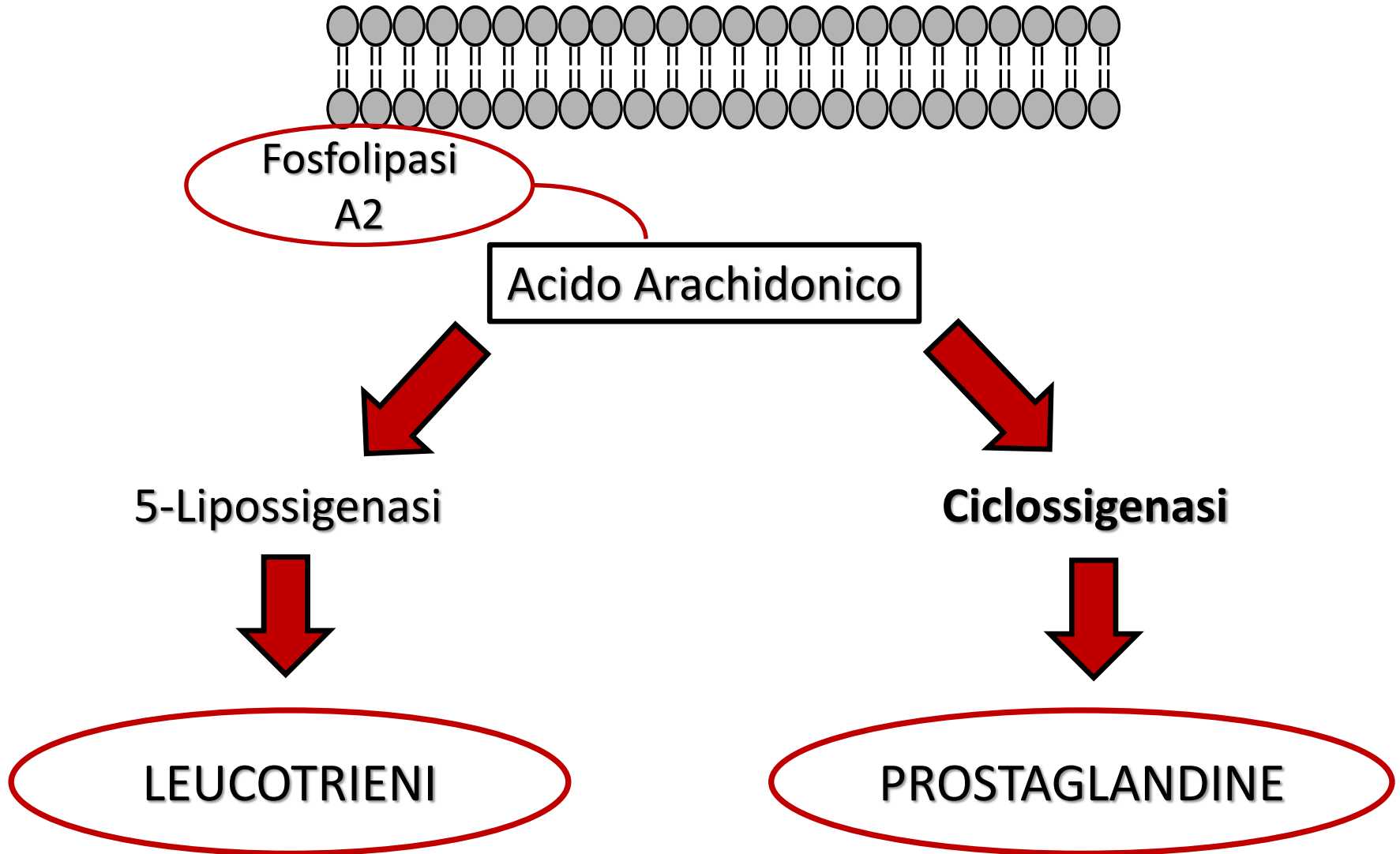


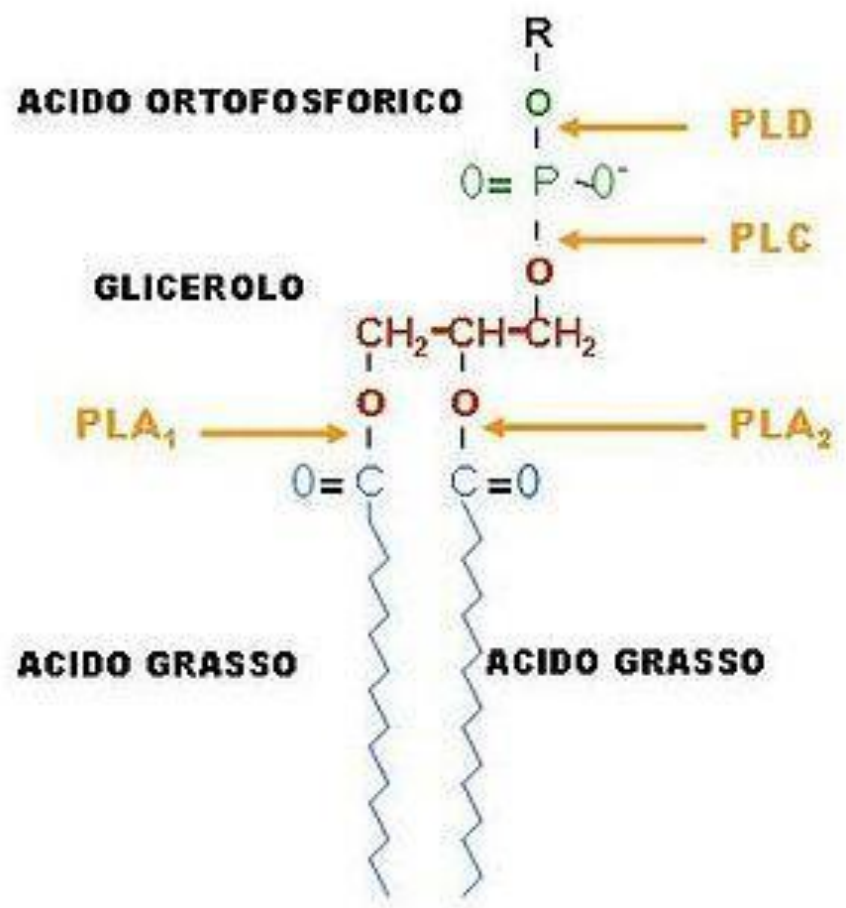
Farmaci Antinfiammatori non Steroidei (FANS)

- **Azione Antinfiammatoria:** riduzione del processo flogistico in malattie muscolo-scheletriche, reumatologiche, articolari, etc.
- **Azione Analgesica:** nel trattamento del dolore di media e lieve intensità, specialmente quando il dolore è associato ad uno stato infiammatorio
- **Azione Antipiretica:** calo della temperatura corporea, mediante inibizione sintesi PGE_2 da parte dei centri termoregolatori.

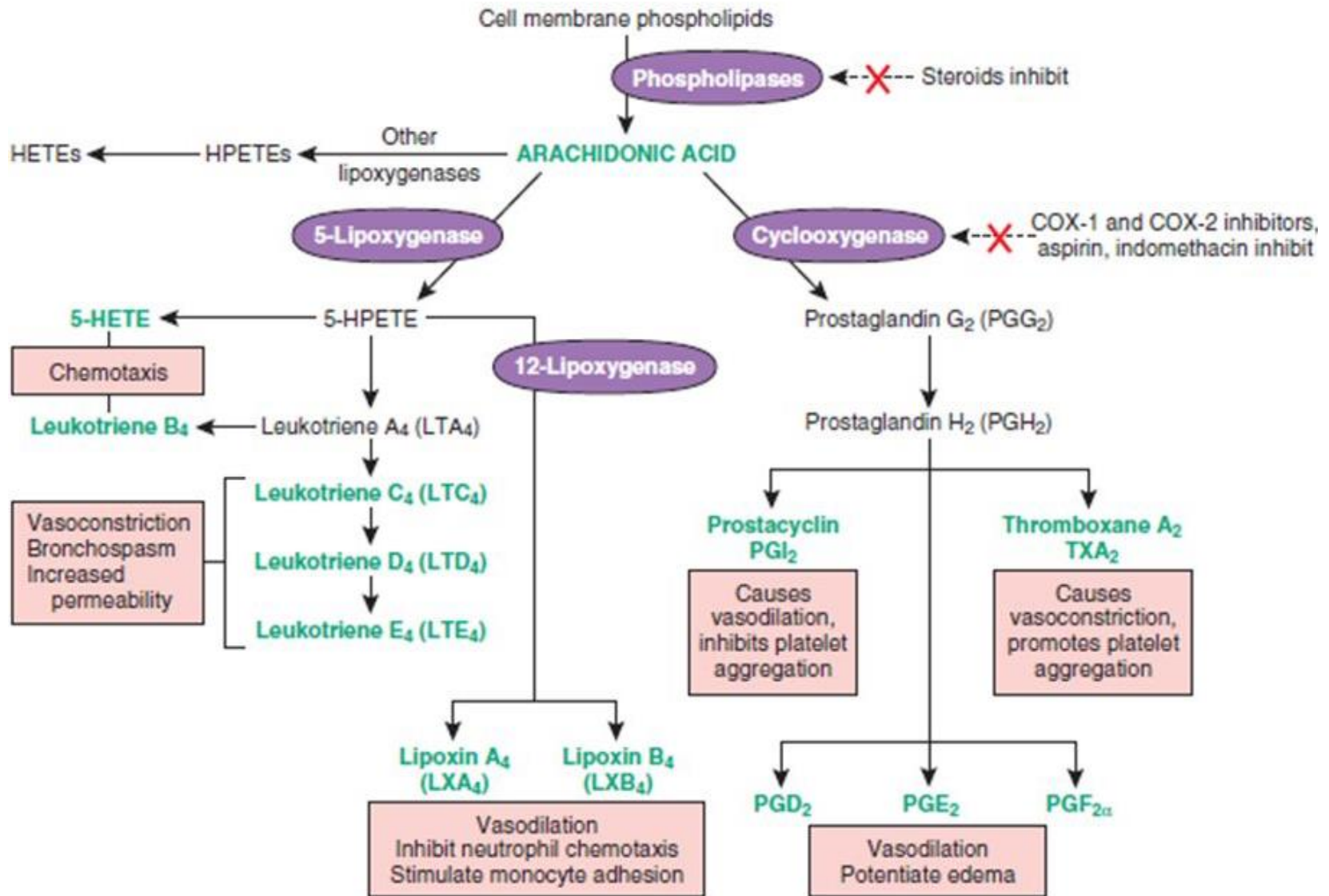
Dipendono tutti dall'inibizione della sintesi delle prostaglandine

Cascata dell'Acido Arachidonico

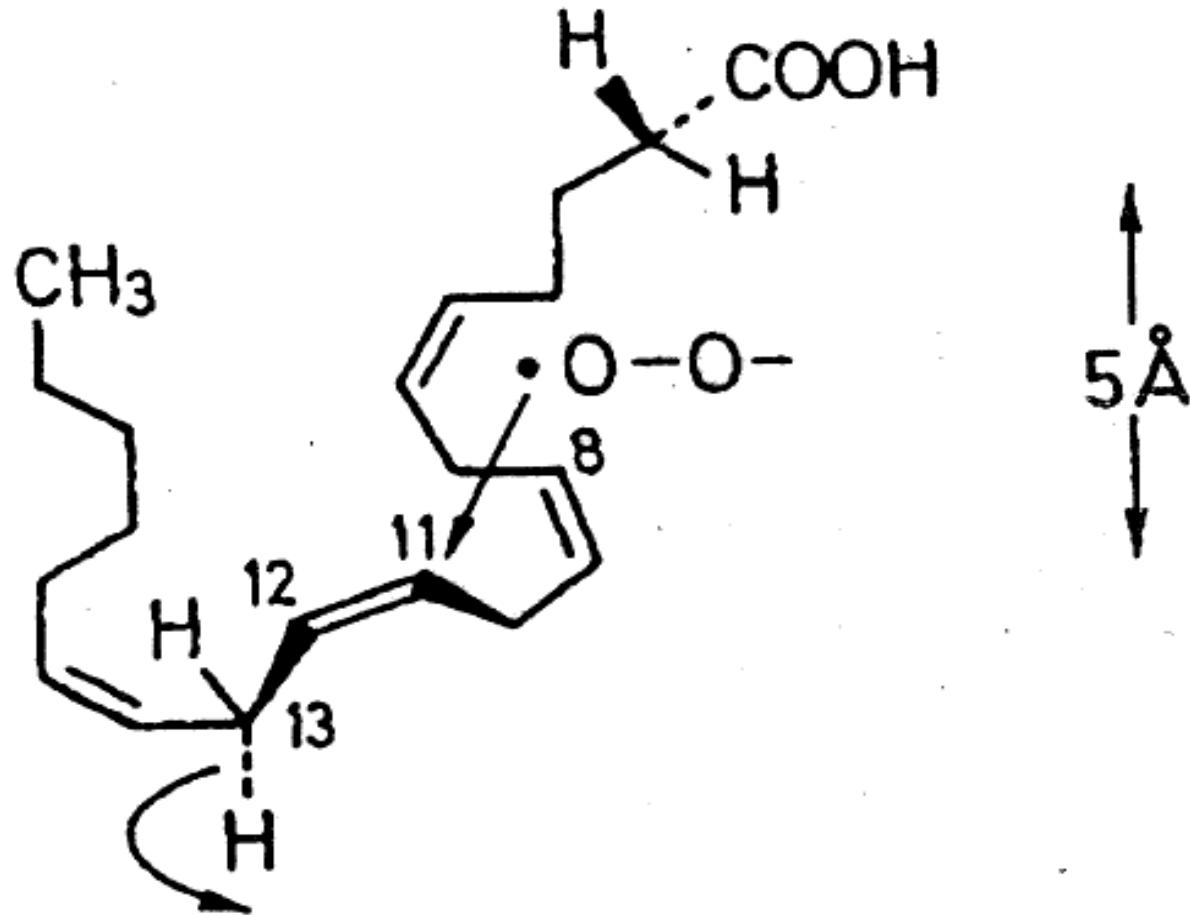




Cascata dell'Acido Arachidonico

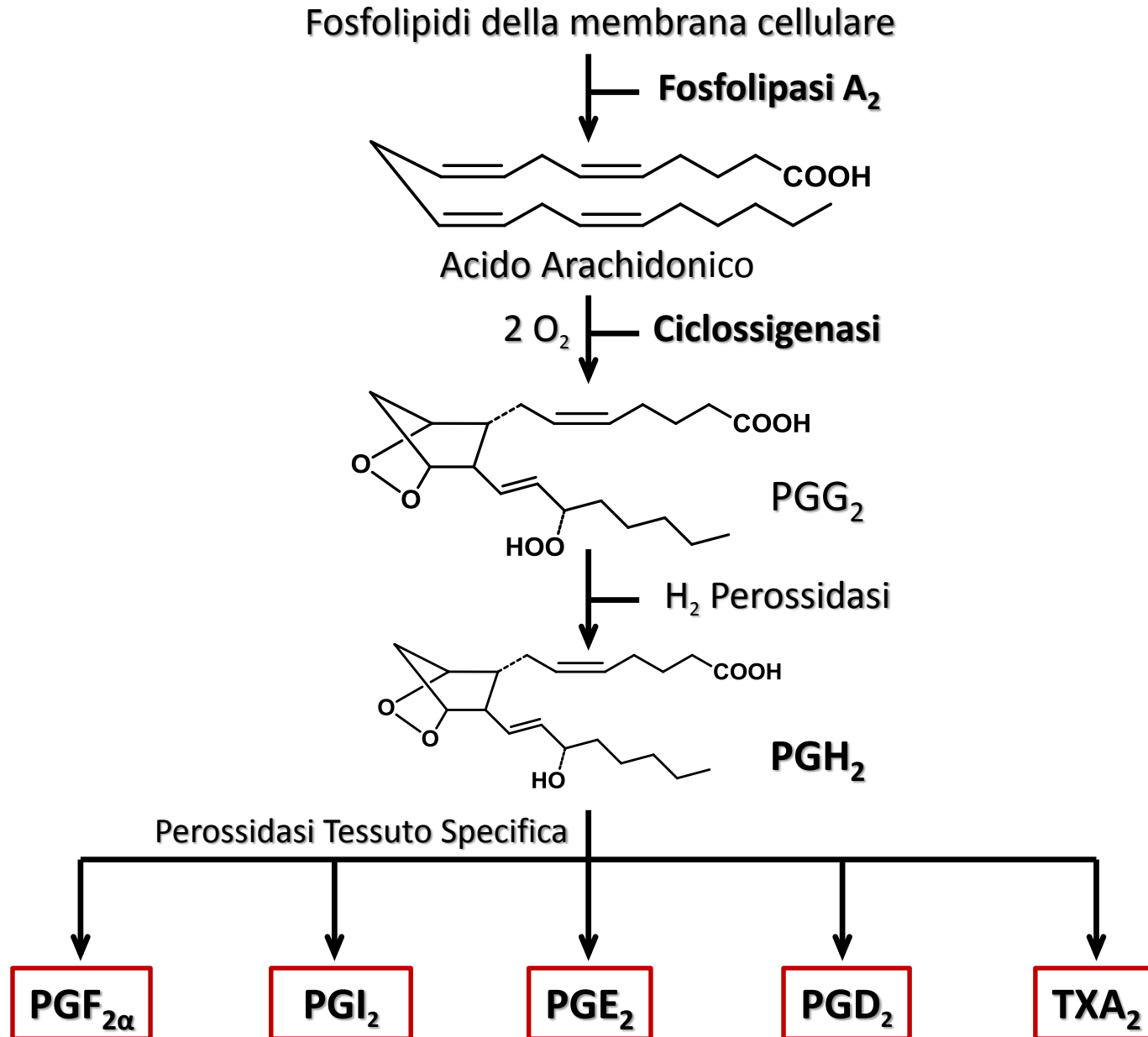


Cascata dell'Acido Arachidonico



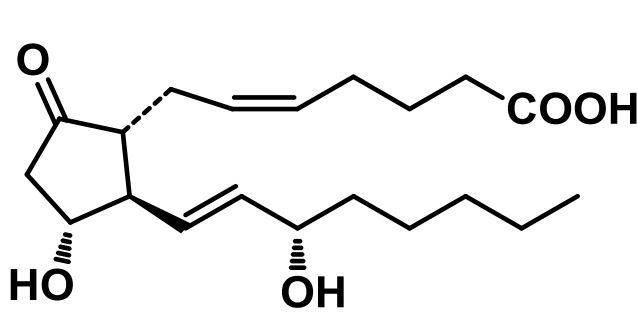
Acido arachidonico

Biosintesi delle Prostaglandine

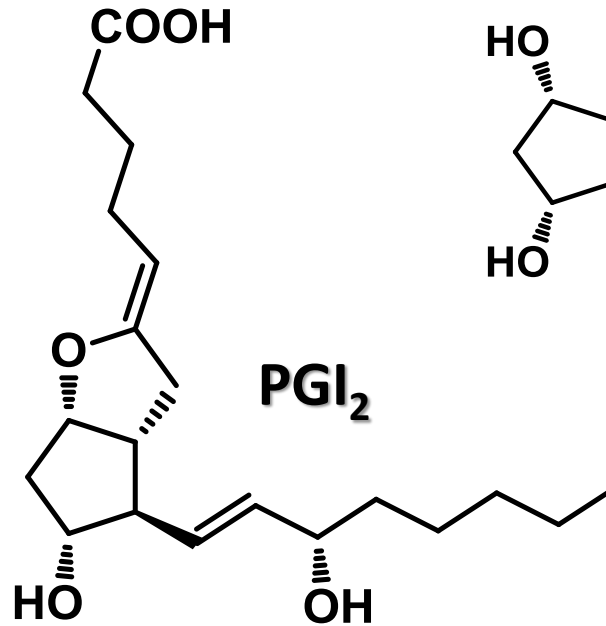


Prostaglandine

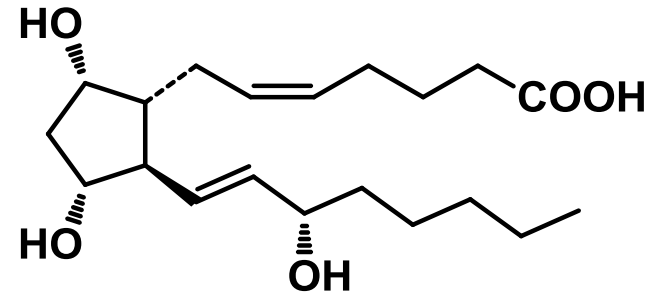
- Le PG sono autacoidi cioè "ormoni ad azione localizzata"
- Sono chiamate così perché furono rinvenute per la prima volta nel liquido seminale e prodotte dalla prostata



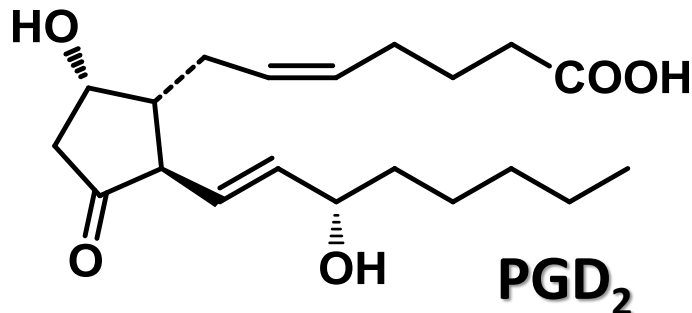
PGE₂



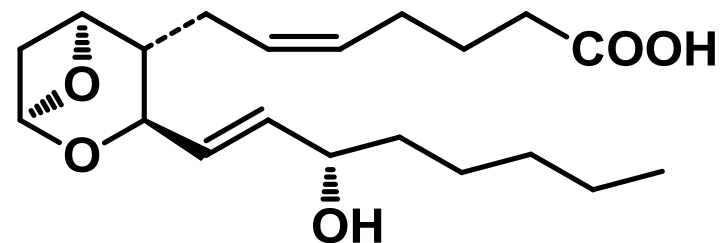
PGI₂



PGF_{2α}



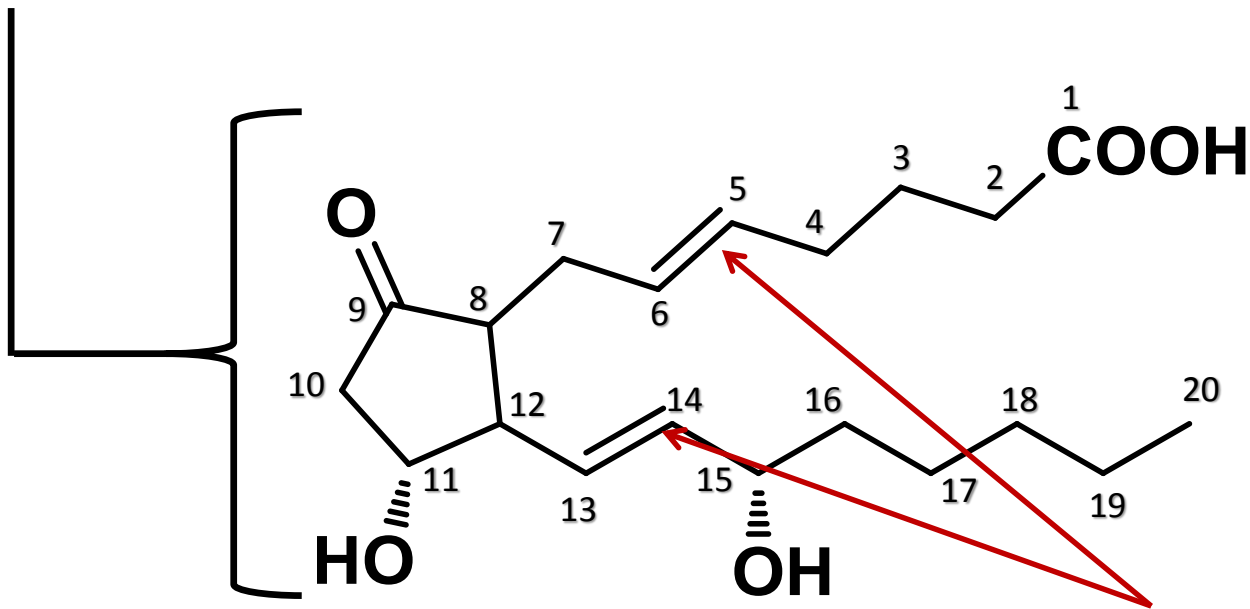
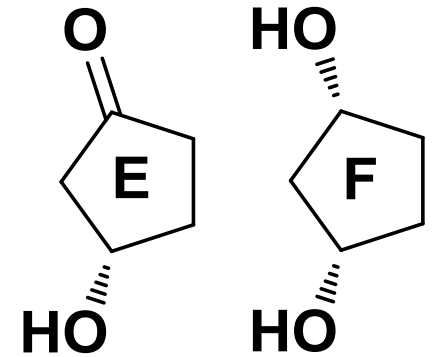
PGD₂



TXA₂

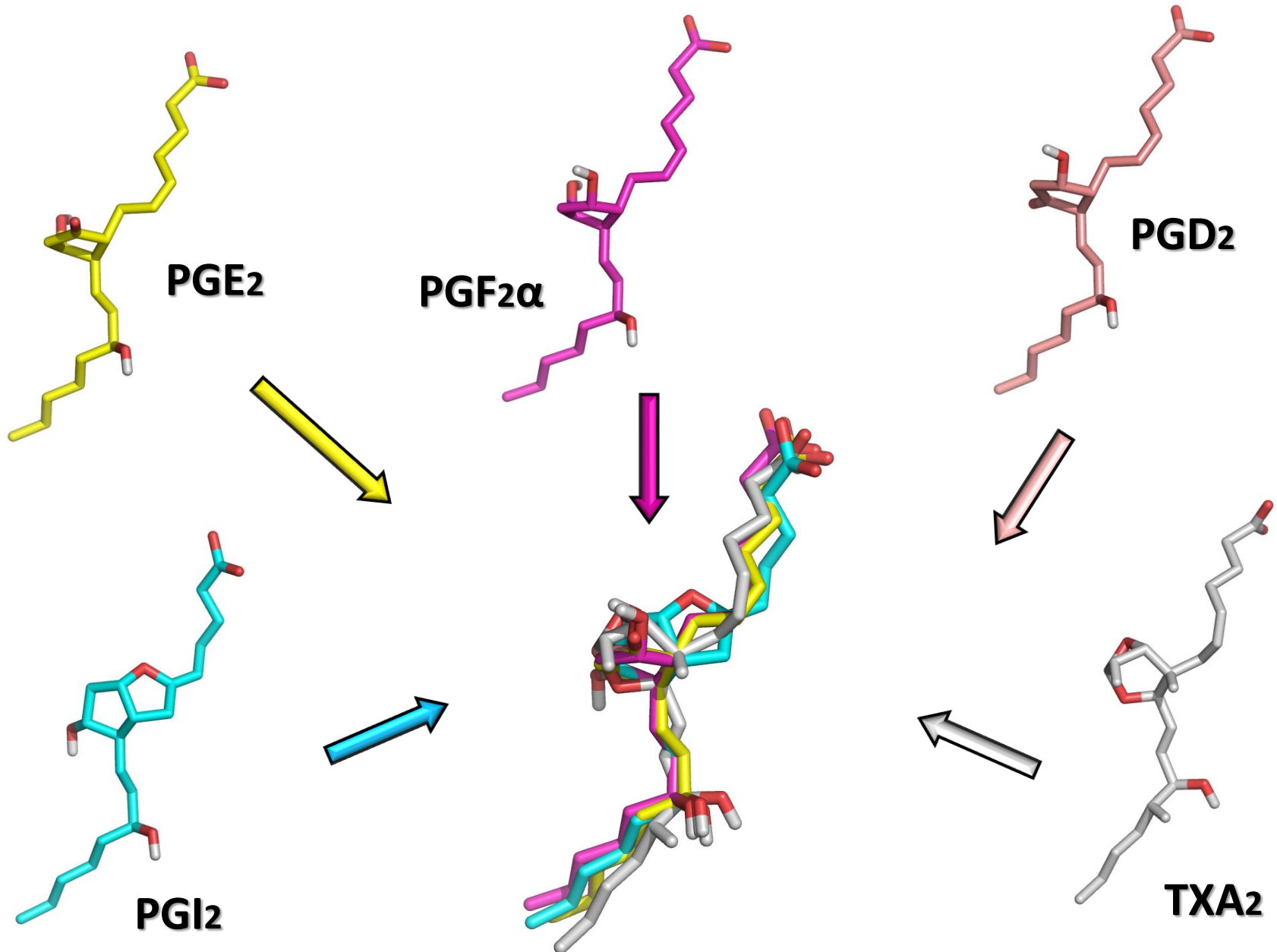
Prostaglandine

- La lettera che segue la sigla PG indica i sostituenti sull'anello ciclopentanico
- Le configurazioni più frequenti sono E e F



- Il deponente indica il numero di doppi legami nelle catene lineari
- Nell'uomo l'indicazione 2 è la più frequente

Prostaglandine



Recettori delle Prostaglandine

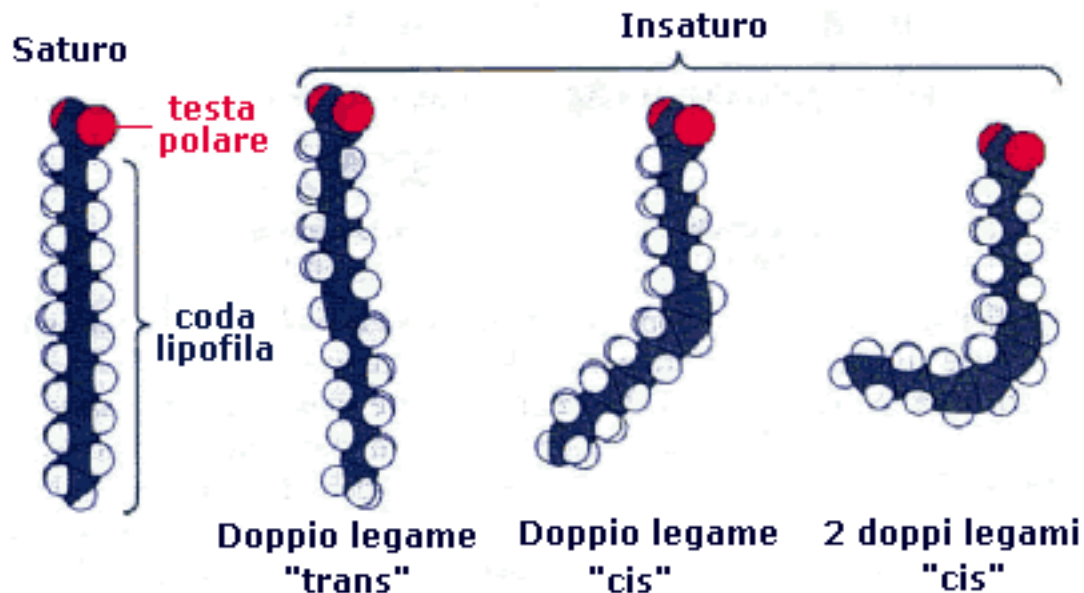
SOTTOTIPO RECETTORIALE	AGGREG. PIASTRINICA	TONO MUSCOLATURA LISCIA	AGONISTA NATURALE	PROTEINA G	SECONDO MESSAGGERO
DP	-	+/-	PGD ₂	G _s	cAMP (↑)
EP ₁		+	PGE ₂	G _q (?)	Ca ²⁺ ; IP ₃ /DAG
EP ₂		-	PGE ₂	G _s	cAMP (↑)
EP ₃		+	PGE ₂	G _i , G _s , G _q	cAMP(↑/↓) IP ₃ /DAG/Ca ²⁺
EP ₄		-	PGE ₂	G _s	cAMP(↑)
FP		+	PGF _{2α}	G _q	IP ₃ /DAG/Ca ²⁺
IP	-	-	PGI ₂	G _s	cAMP(↑)
TP	+	+	TXA ₂ , PGH ₂	G _q	IP ₃ /DAG/Ca ²⁺

Effetti delle Prostaglandine

- **Infiemmazione:**
 - vasodilatazione
 - dolore
 - edema
 - febbre
- **Omeostasi vascolare:**
 - Prostaciclina (PGI_2) → **antiaggregante e vasodilatatore**
 - Trombossano (TXA_2) → **proaggregante e vasocostrittore**
- **Secrezioni:** inibizione della secrezione acida e promozione della produzione di muco citoprotettivo a livello gastrico
- **Omeostasi renale:** Le PG regolano il flusso ematico renale e la filtrazione glomerulare
- **Contrattilità uterina:** La $\text{PGF}_{2\alpha}$ stimola la contrattilità uterina

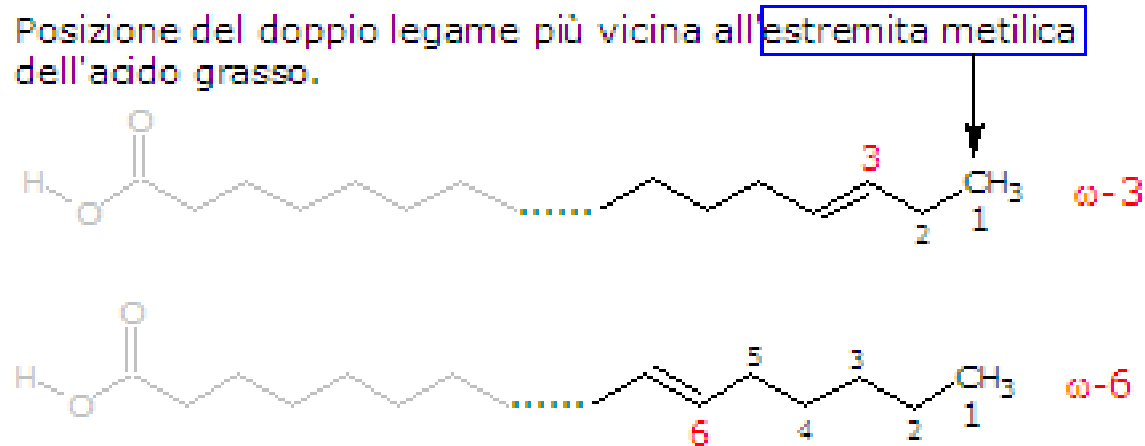
Acidi Grassi

- Costituenti principali di trigliceridi e fosfolipidi
- Costituiti da una testa acida (polare) e da una catena carboniosa (lipofila)
- Classificati in **saturi (SFA)** e **insaturi**
- Negli acidi grassi insaturi si possono avere doppi legami in configurazione *cis* (sani) e/o *trans* (nocivi)



Acidi Grassi Insaturi

- Classificati in:
 1. **Monoinsaturi (MUFA)**
 2. **Polinsaturi (PUFA)**
- I **PUFA** sono, a loro volta, classificati in base alla posizione della prima insaturazione, iniziando il conteggio dal carbonio terminale (carbonio ω ovvero carbonio n)
- I **PUFA** più rappresentati in natura sono gli **omega-3** (ω -3 o PUFA n-3) e gli **omega-6** (ω -6 o PUFA n-6)



Acidi Grassi

Fonti animali e vegetali

ACIDI GRASSI

FONTI ALIMENTARI

Saturi

Carni dei ruminanti, latte e latticini, burro



Monoinsaturi

Olio di oliva, carne di pollo



PUFA n-6

Oli di semi (mais, vinacciolo, girasole)



PUFA n-3

Pesce, olio di lino



Acidi grassi insaturi *trans*

Vecchie margarine dure in panetto



Acidi Grassi: Omega-6 e Omega-3

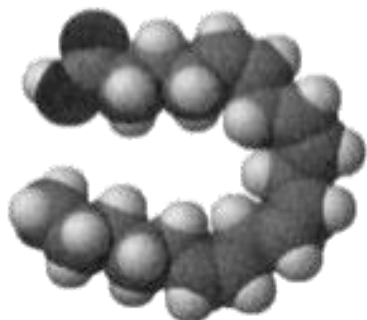
OMEGA-6



Linoleic acid
 $18:2n-6$



γ -Linolenic acid
 $18:3n-6$



Arachidonic acid
 $20:4n-6$

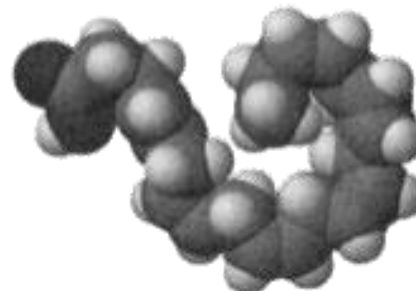
OMEGA-3



α -Linolenic acid
 $18:3n-3$



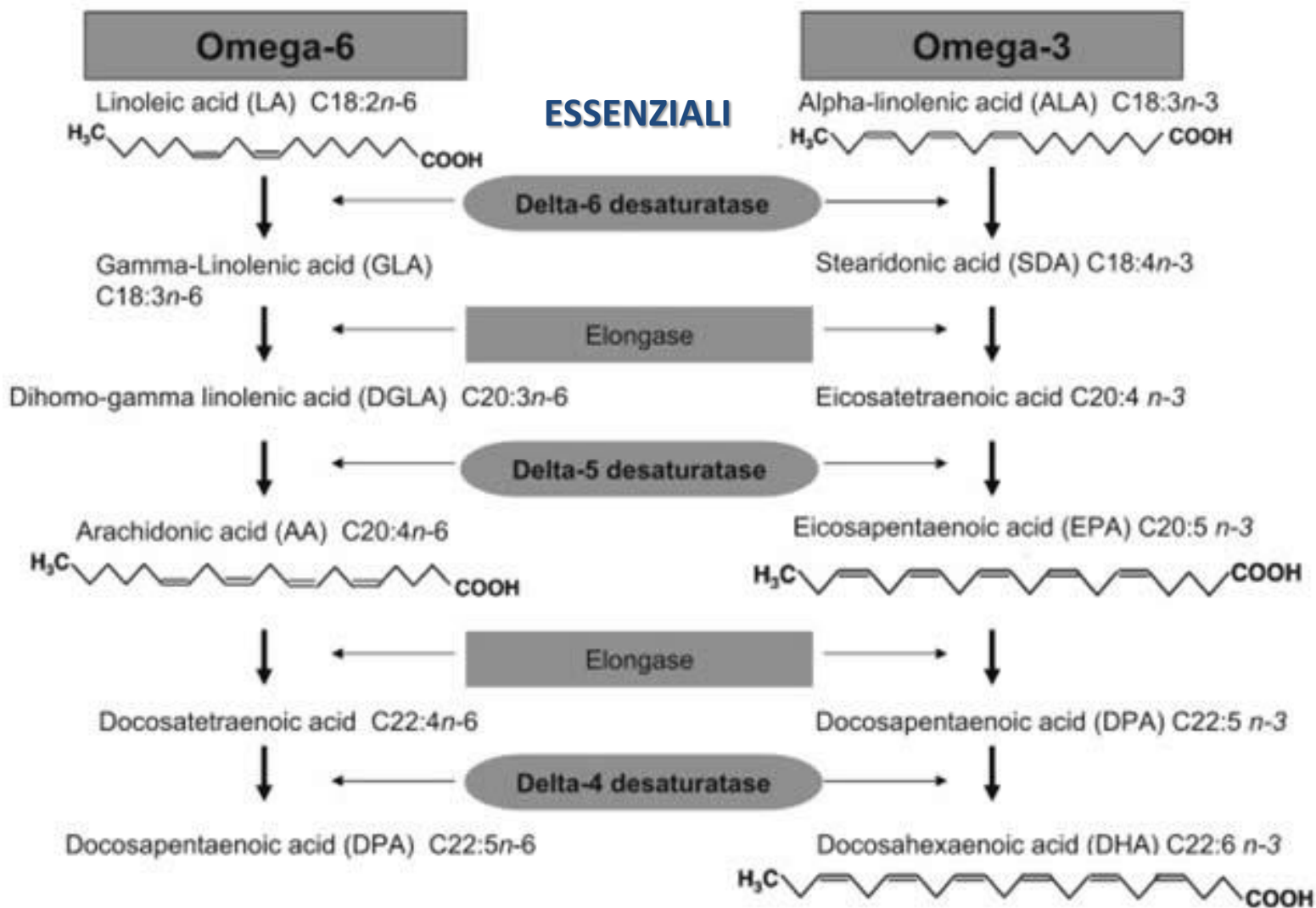
Eicosapentaenoic acid (EPA)
 $20:5n-3$



Docosahexaenoic acid (DHA)
 $22:6n-3$

Acidi Grassi: Omega-6 e Omega-3

Biosintesi e Metabolismo



Acidi Grassi: Omega-6 e Omega-3

Biosintesi e Metabolismo

OMEGA-6

Acido Linoleico
LA (18:2n-6)

Acido γ -linolenico
GLA (18:3n-6)

Acido diomo- γ -linolenico
(20:3n-6)

**Acido Arachidonico
AA (20:3n-6)**

AGENTI PRO-INFIAMMATORI
Prostaglandine (PGE₂)
Leucotrieni (LTB₄)
Trombossani (TXA₂)

6-Desaturasi

Elongasi

5-Desaturasi

COX-2
5-LOX

OMEGA-3

Acido α -linolenico
ALA (18:3n-3)

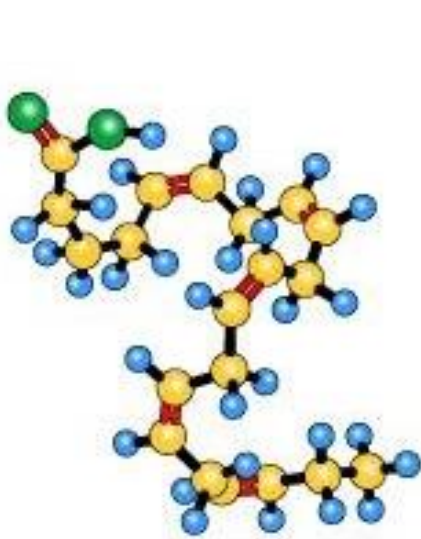
Acido stearidonico
GLA (18:4n-3)

Acido eicosatetraenoico
ETA (20:4n-3)

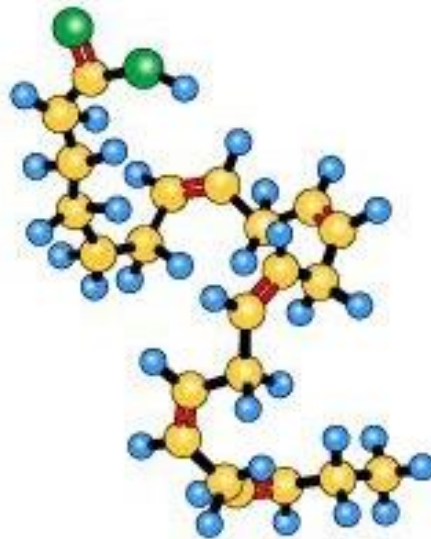
**Acido Eicosapentaenoico
EPA (20:5n-3)**

AGENTI ANTI-INFIAMMATORI
Prostaglandine (PGE₃)
Leucotrieni (LTB₅)
Trombossani (TXA₃)

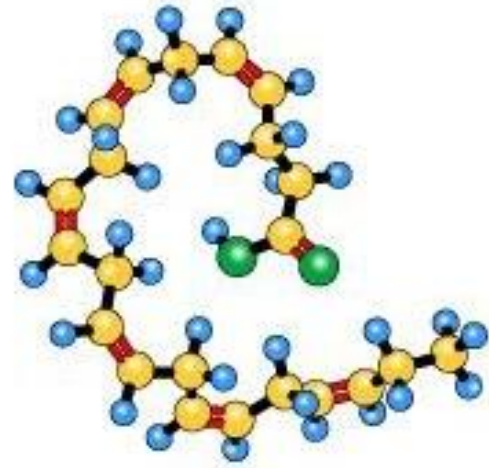
Acidi Grassi: Omega-3



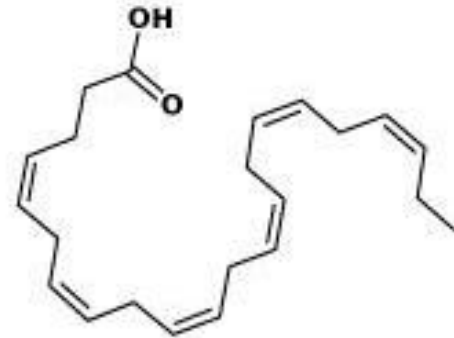
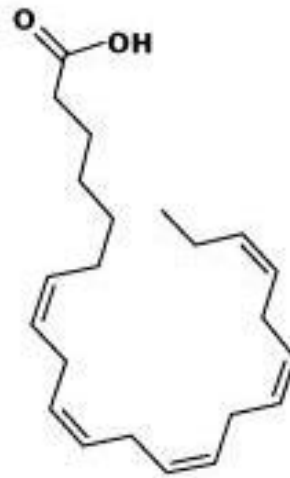
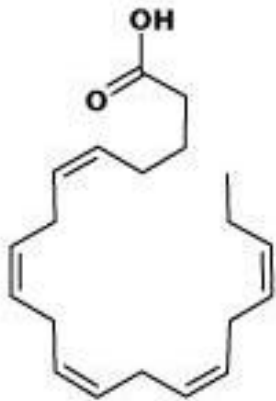
Eicosapentaenoic acid
EPA (20:5n-3)



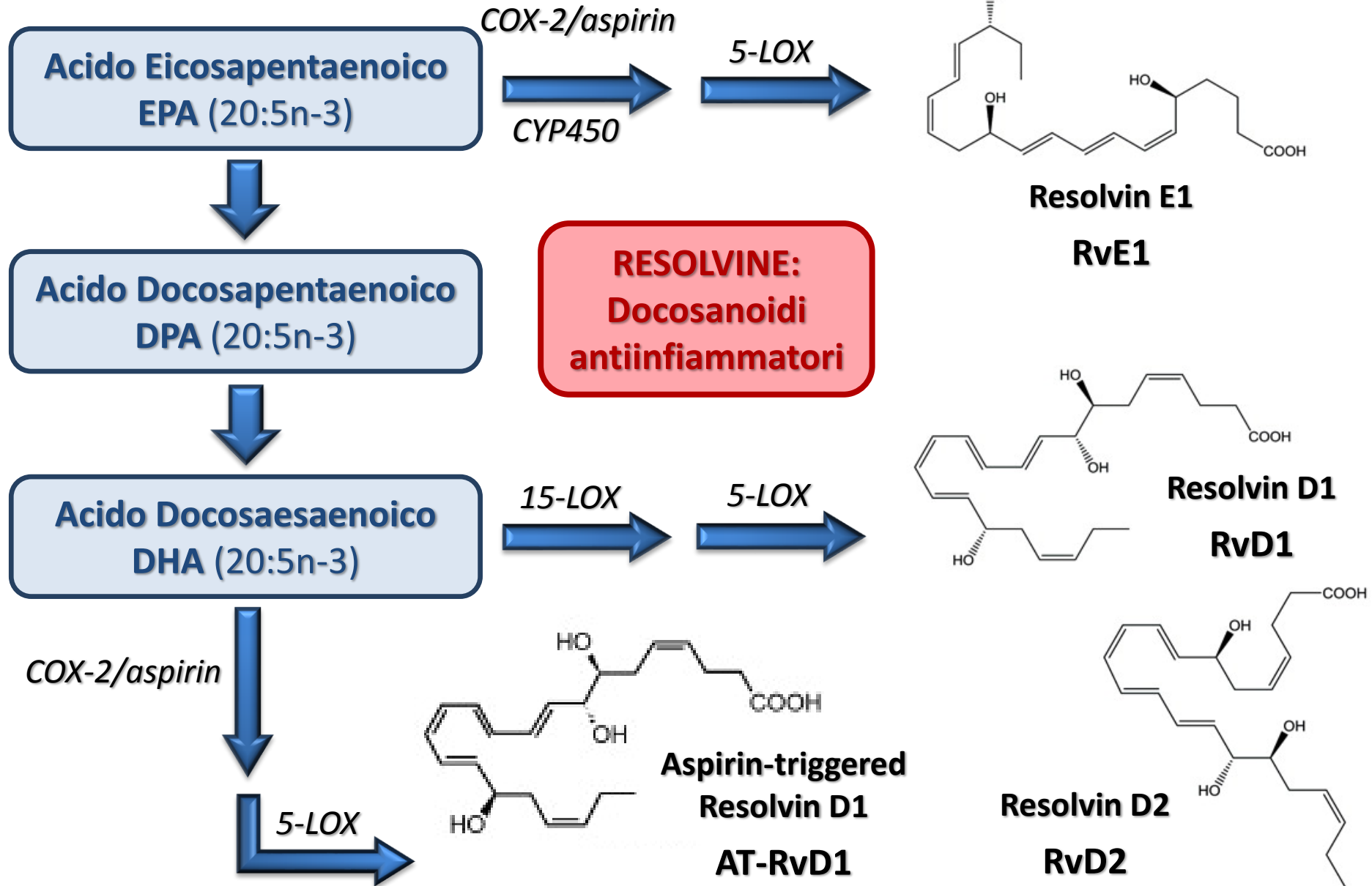
Docosapentaenoic acid
DPA (22:5n-3)



Docosahexaenoic acid
DHA (22:6n-3)

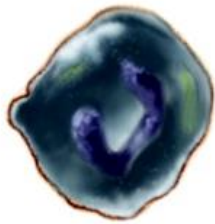


Acidi Grassi: Omega-3



Resolvine

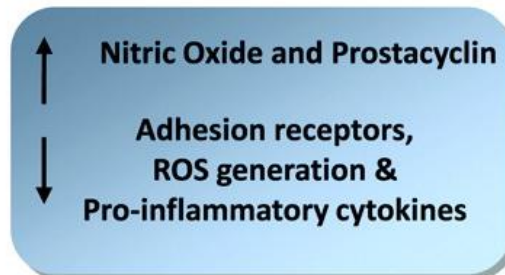
- Docosanoidi (autacoidi) ad attività antiinfiammatoria
- Riconoscono specifiche GPCRs esposte sulla superficie delle cellule del sistema immunitario:
 - **RvE** → **ChemR23** e **LTB₄** (es. cellule PMN)
 - **RvD** → **ALX/FPR2** e **GPR32** (es. cellule endoteliali e dendritiche); **LTB₄** (es. cellule PMN)



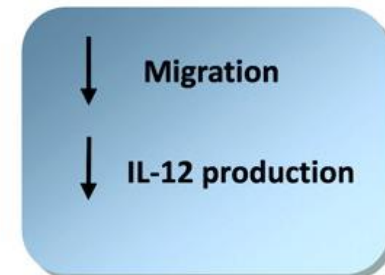
Neutrophils
(PMN)



Endothelial cells



Dendritic cells



Acidi Grassi: Omega-3

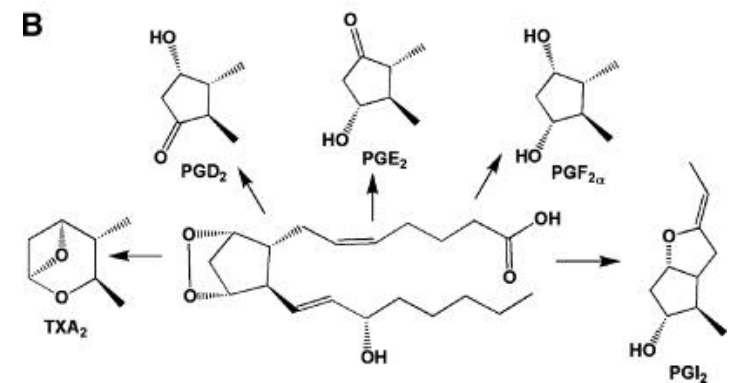
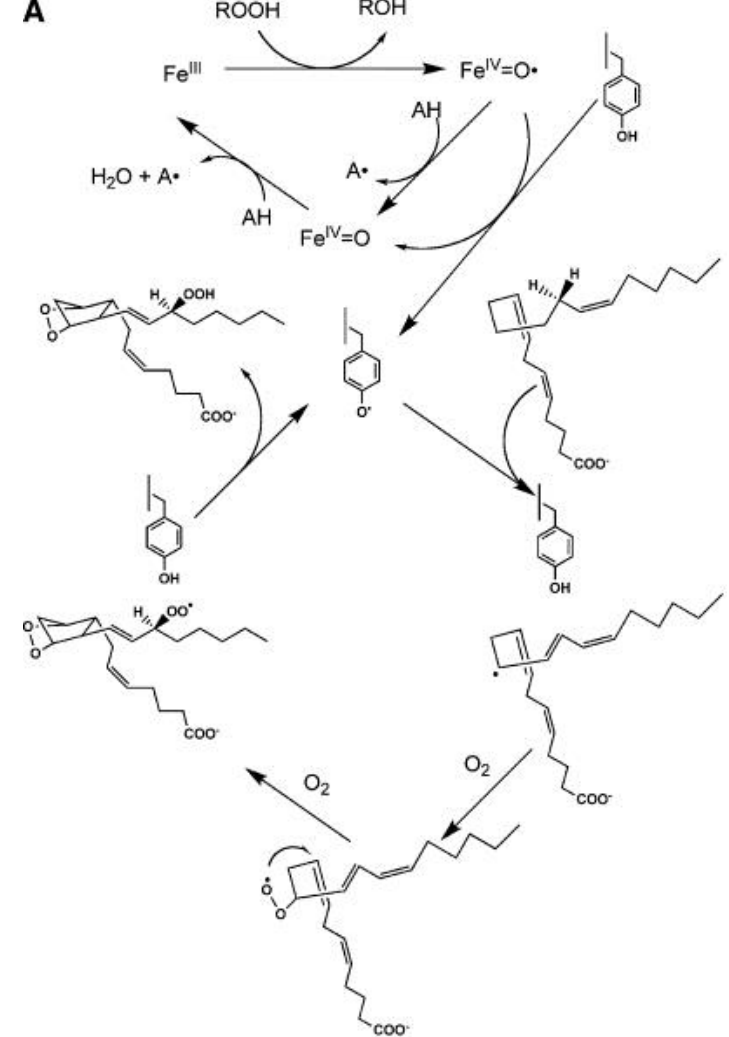
Effetti antiinfiammatori e meccanismi coinvolti

Effetto Antiinfiammatorio	Meccanismo Coinvolto
Ridotta chemotassi leucocitaria	Ridotta produzione di fattori chemiotattici e diminuita espressione dei loro recettori
Ridotta espressione delle molecole adesione	Regolazione genica negativa
Diminuita produzione di eicosanoidi da AA	Inibizione competitiva del metabolismo di AA
Diminuita produzione di endocannabinoidi derivati da AA	Riduzione della concentrazione di AA in membrana
Aumentata produzione di eicosanoidi antiinfiammatori da EPA	Aumento della concentrazione di EPA in membrana
Aumentata produzione di endocannabinoidi derivati da EPA	Aumento della concentrazione di EPA e DHA in membrana
Aumentata produzione di resolvine	“ “
Ridotta produzione di citochine pro-infiammatorie	Regolazione genica negativa
Ridotta attività delle cellule T	Alterazione dei raft lipidici in membrana

COX-1 and COX-2 are homodimers of 576 and 581 amino acids

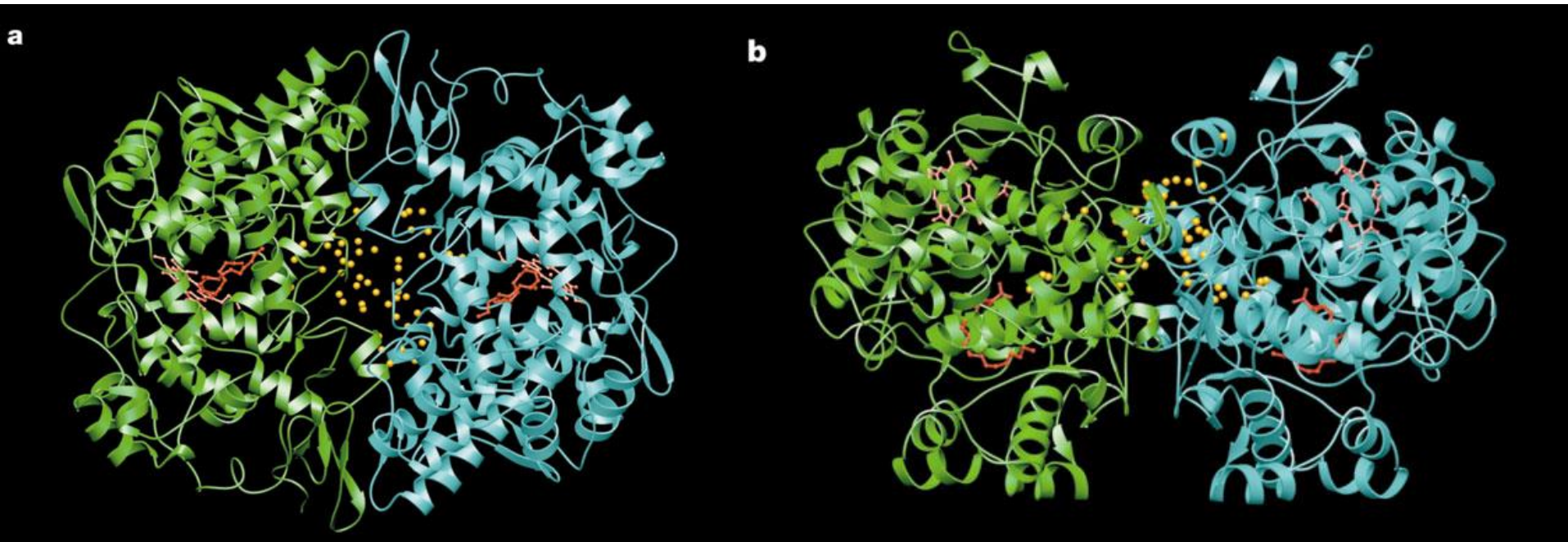
Two-electron reduction of a peroxide substrate results in the oxidation of the ferric heme to an oxo-ferryl porphyrin radical cation

Transfer of an electron to the heme from Tyr-385 of the protein generates a tyrosyl radical in the cyclooxygenase active site



La ciclossigenasi

Le **ciclossigenasi (COX)** sono omodimeri inseriti nella porzione citoplasmatica delle membrane



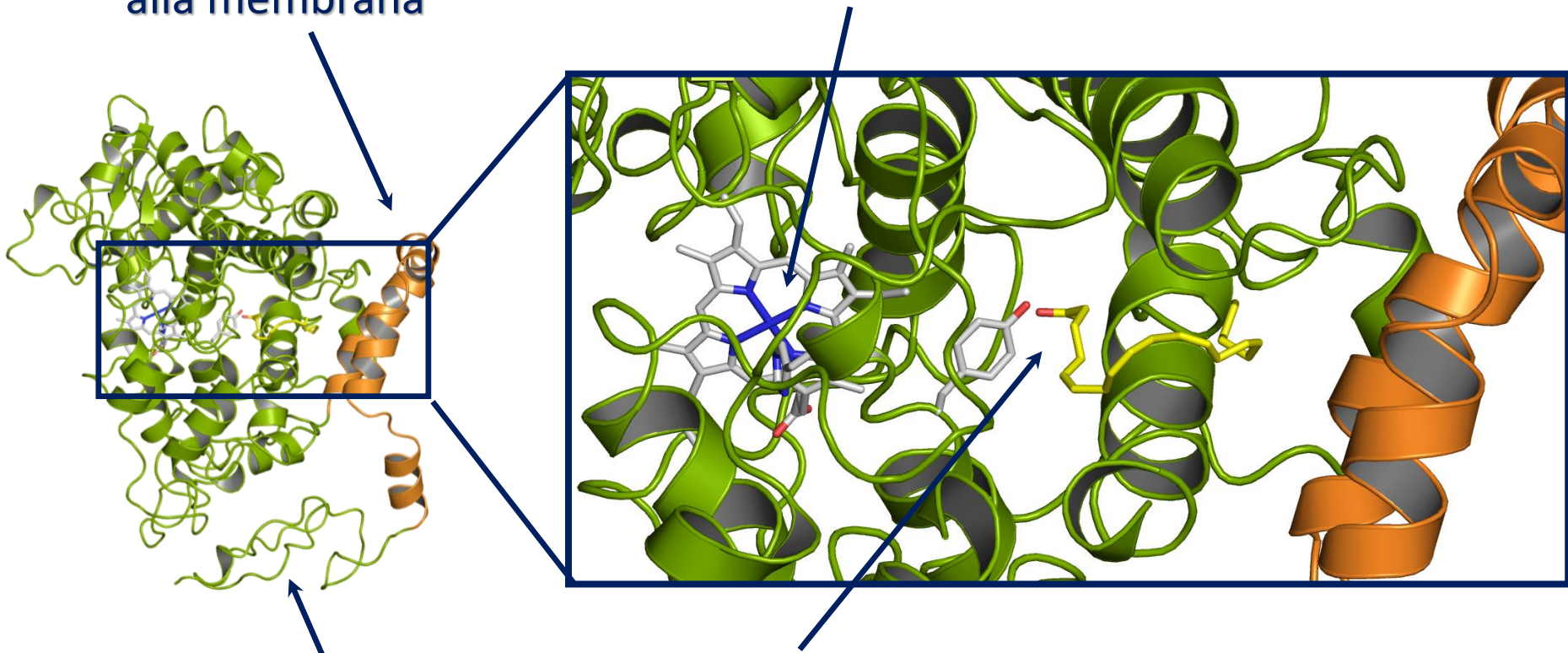
Sezione ortogonale di membrana

Sezione parallela di membrana

La ciclossigenasi

Dominio di legame
alla membrana

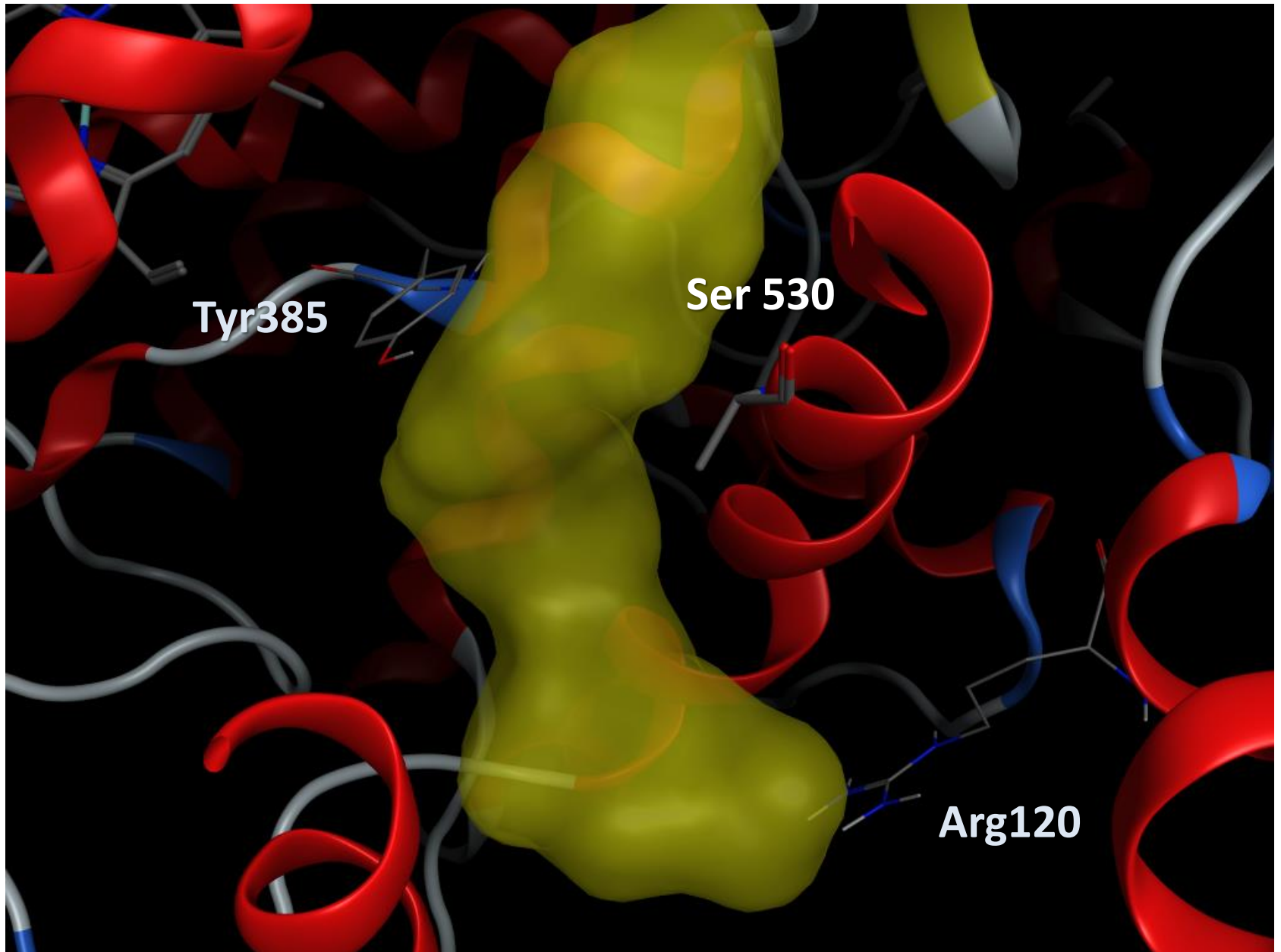
Sito perossidasi



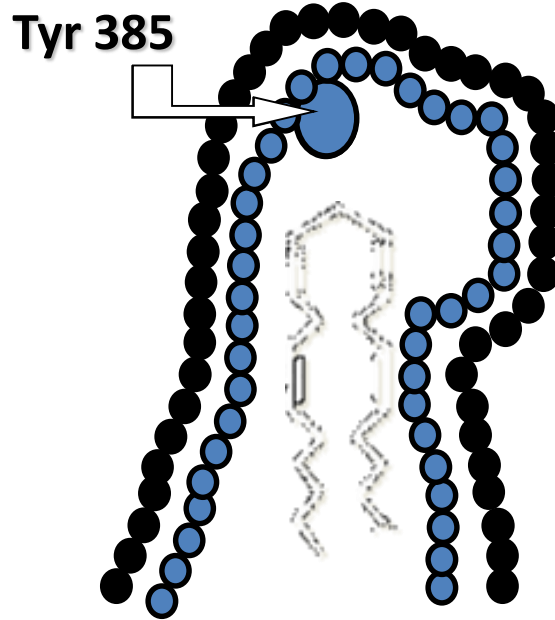
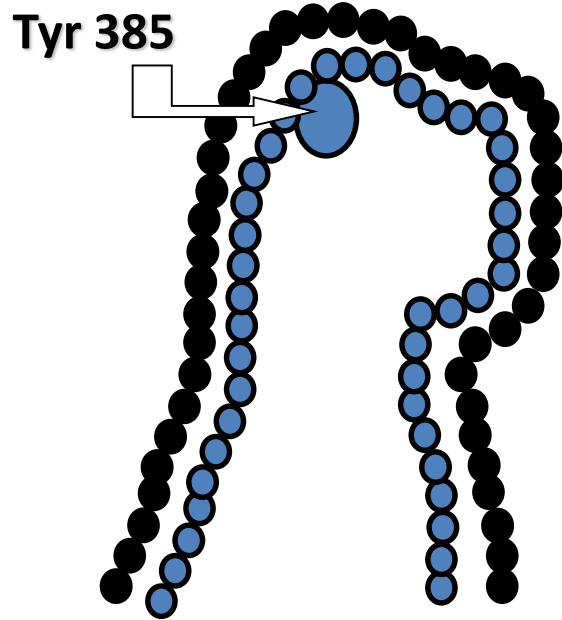
Dominio di legame al fattore
di crescita epidermica

Sito ciclossigenasico

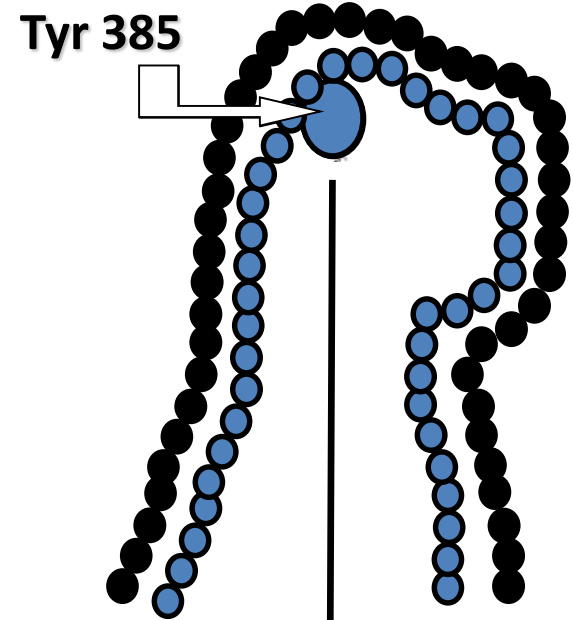
Sintesi delle Prostaglandine



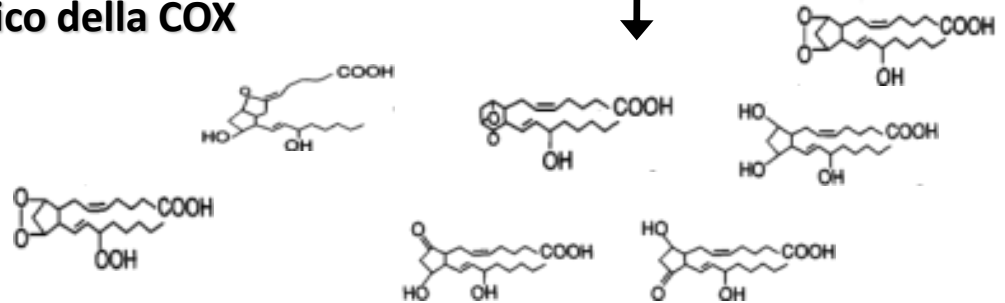
Sintesi delle Prostaglandine



A. arachidonico entra nel sito catalitico della COX



Acido arachidonico

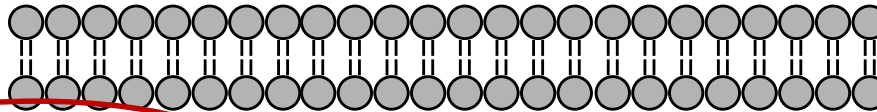


Formazione delle prostaglandine

Processo Infiammatorio



Stimoli infiammatori

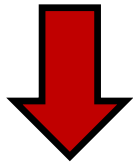


**Fosfolipasi
A2**

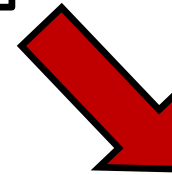
Acido Arachidonico



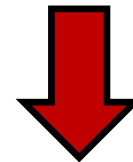
5-Lipossigenasi



LEUCOTRIENI

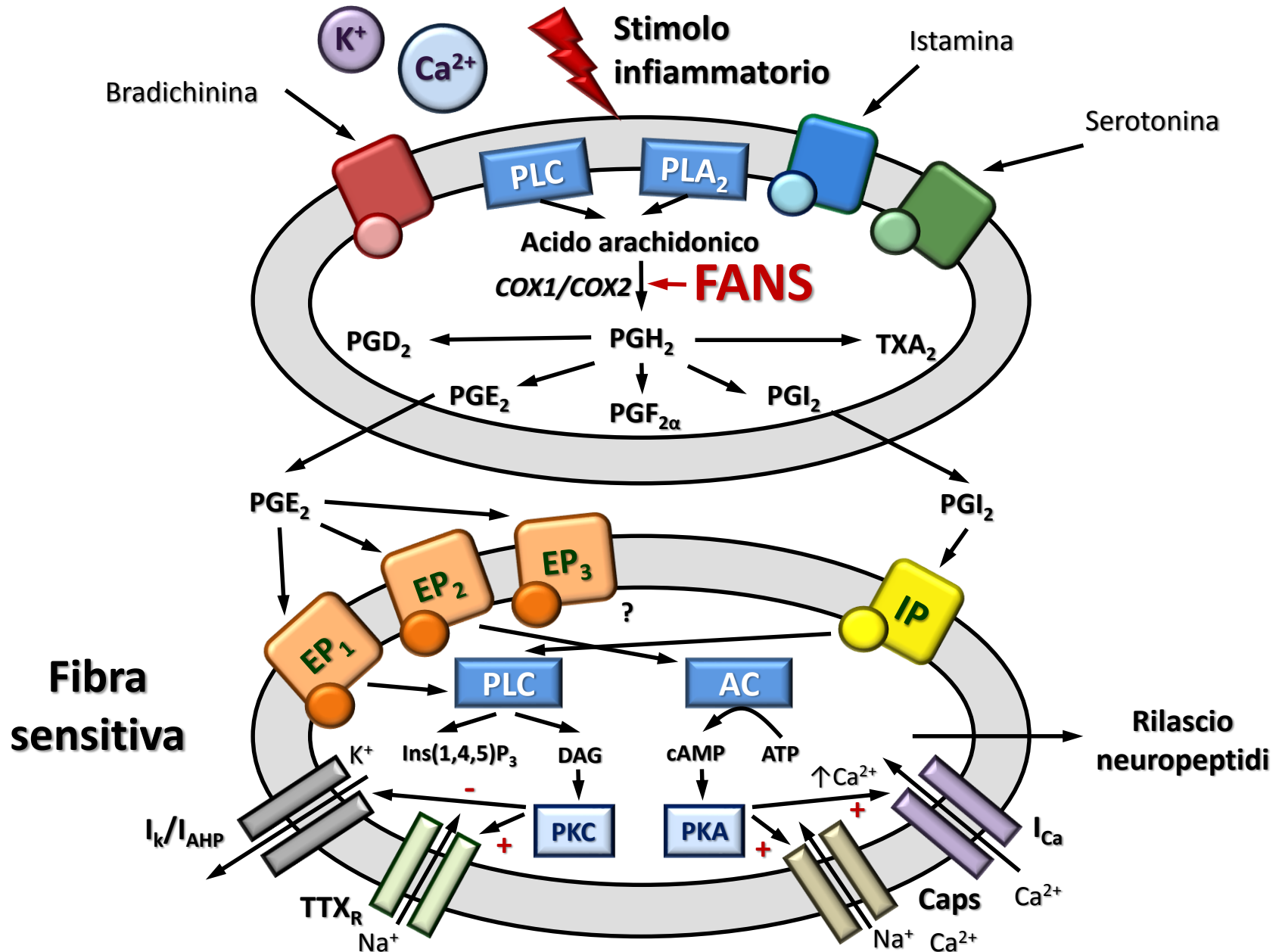


Ciclossigenasi

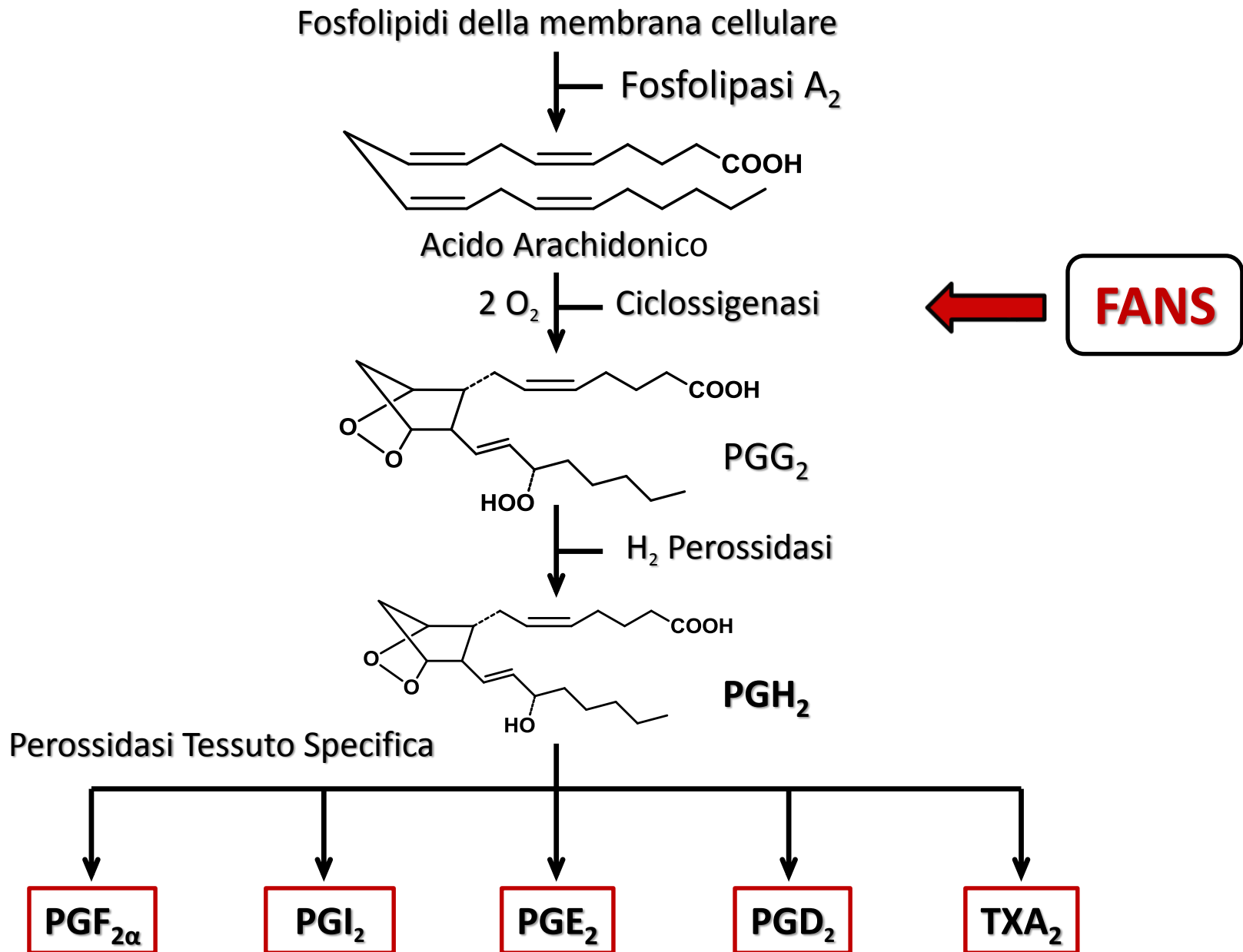


PROSTAGLANDINE

Effetti delle Prostaglandine



Biosintesi delle Prostaglandine



Meccanismo d'azione

I FANS inibiscono la COX bloccando la sintesi delle prostaglandine

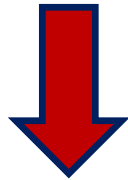
La COX è un enzima dotato di due attività catalitiche:

- **attività ciclossigenasica**, che converte l'acido arachidonico in PGG₂
- **attività perossidasi**, che riduce la PGG₂ a PGH₂, precursore di tutte le prostaglandine

I FANS agiscono bloccando esclusivamente l'attività ciclossigenasica dell'enzima COX

COX-1 vs COX-2

COX-1 (costitutiva)



- Produce prostanoide che mediano le funzioni omeostatiche
- Localizzata principalmente in mucosa gastrica, reni e piastrine
- Regola aggregazione piastrinica, filtrazione glomerulare, protezione mucosa gastrica, omeostasi vascolare.

COX-2 (indotta?)



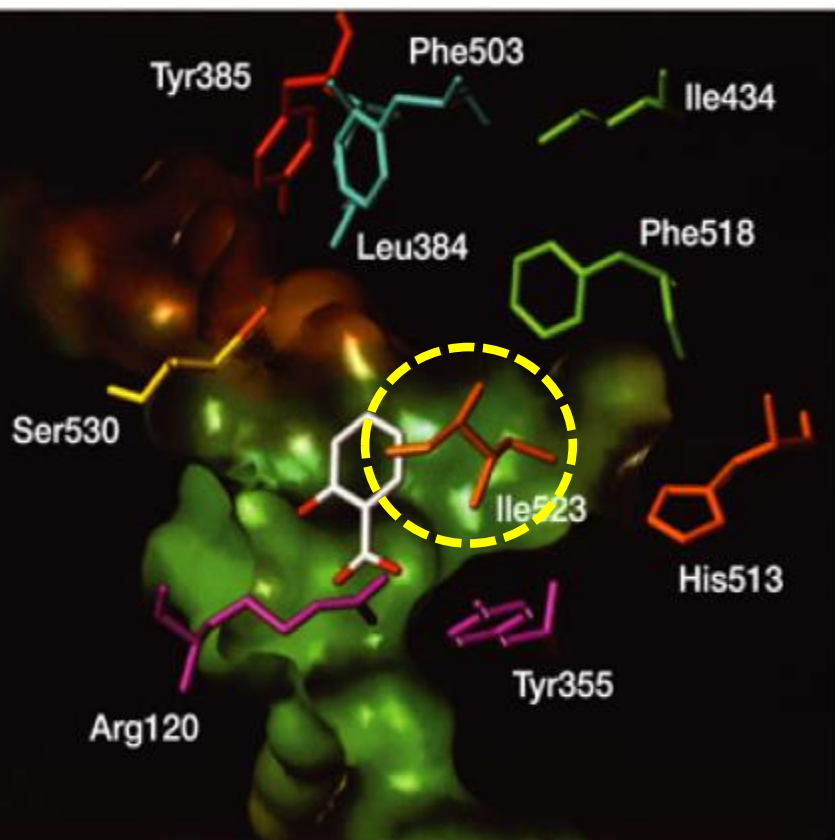
- Produce prostanoide che mediano infiammazione, dolore ed aumento della temperatura corporea
- Localizzata principalmente nei siti di infiammazione.
- È espressa in maniera costitutiva anche in tessuti come cervello, rene e apparato cardio-vascolare.

Le due isoforme differiscono per l'amminoacido 523 presente nel sito catalitico

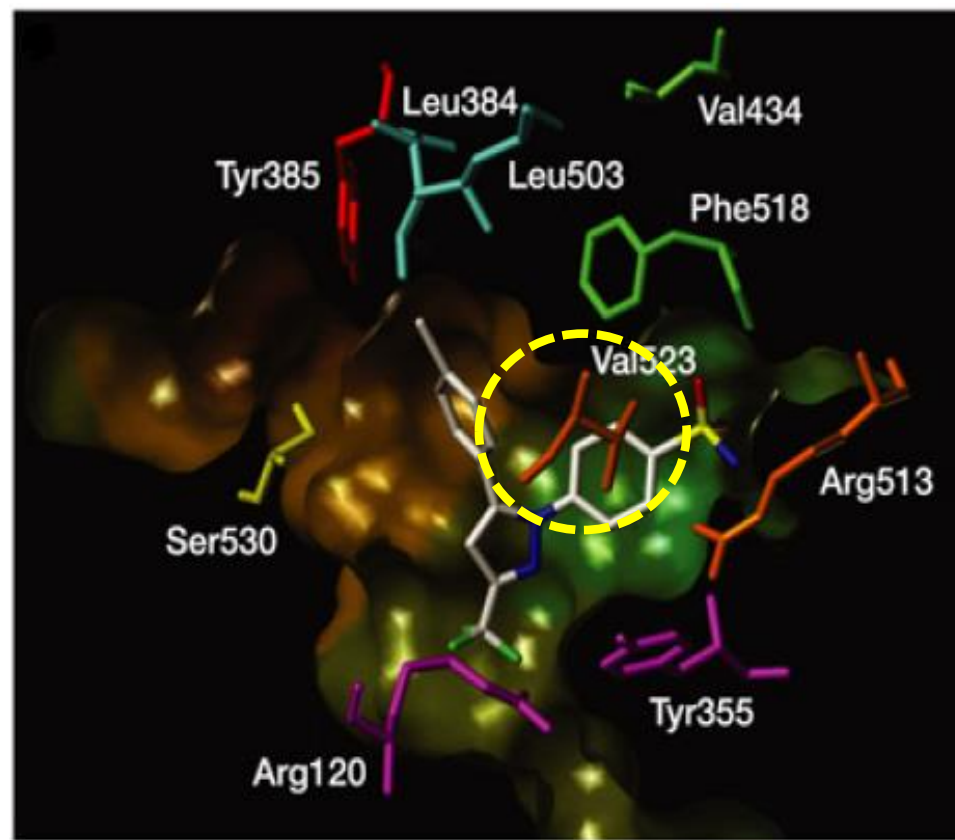
COX-1 vs COX-2

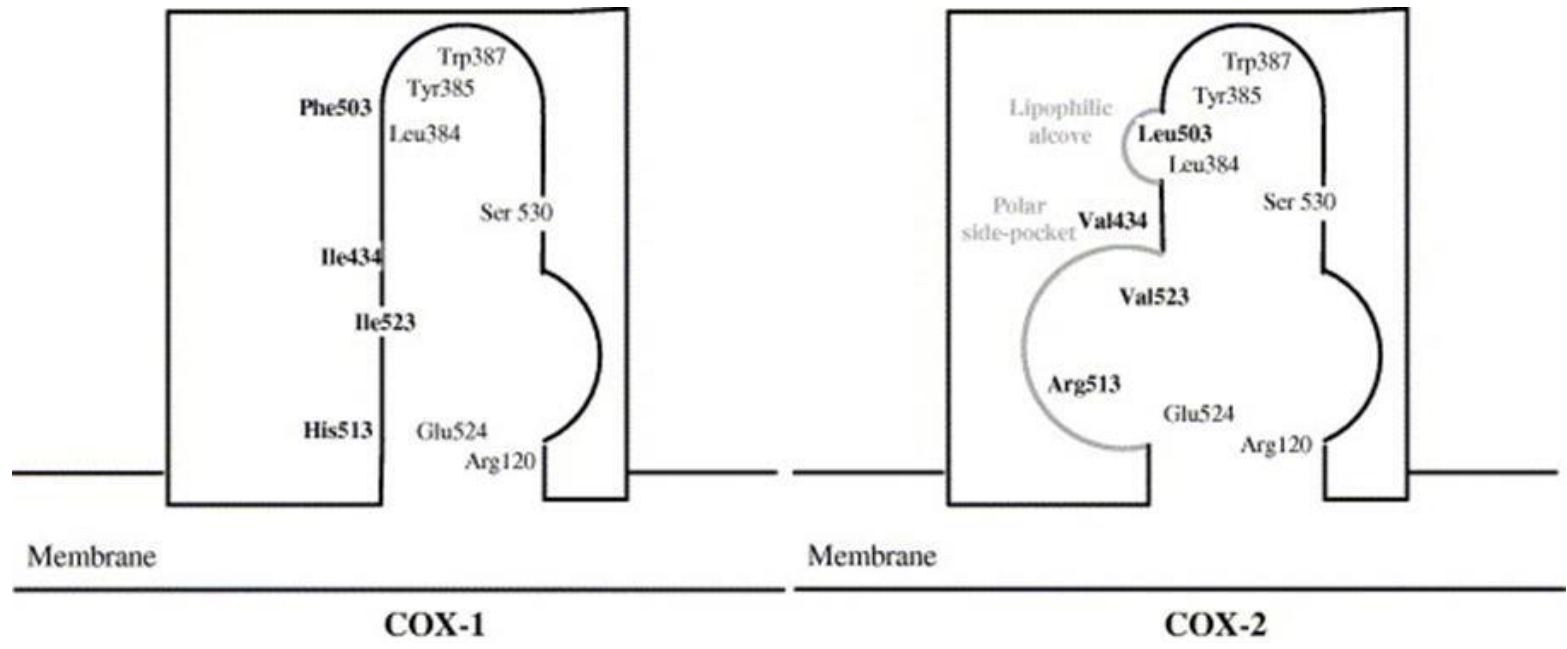
Nella COX-2 la sostituzione di un *Isoleucina* (Ile523) presente nella COX-1 con una *Valina* (Val523) rende accessibile una tasca di legame accessoria assente nella COX-1.

Sito Catalitico COX-1



Sito Catalitico COX-2





FANS: Effetti terapeutici

- **Azione Antinfiammatoria:** riduzione del processo flogistico in malattie muscolo-scheletriche, reumatologiche, articolari, etc.
- **Azione Analgesica:** nel trattamento del dolore di media e lieve intensità, specialmente quando il dolore è associato ad uno stato infiammatorio
- **Azione Antipiretica:** calo della temperatura corporea, mediante inibizione sintesi PGE_2 da parte dei centri termoregolatori.

Dipendono tutti dall'inibizione della sintesi delle prostaglandine

FANS: Classificazione

1. Salicilati
2. Derivati dell'acido antranilico
3. Derivati aril-acetici
4. Derivati aril-propionici
5. Oxicami
6. Coxib (COX-2 selettivi)
7. Derivati pirazolonici
8. Derivati pirazolidindionici

FANS: Basi storiche

La storia dei farmaci antinfiammatori comincia 3500 anni fa con l'uso antico di decotti di piante (salice, mirto).

- 1500 a.C.** Gli Egiziani usavano **decotti di mirto per i dolori**.
- 400 a.C.** Ippocrate usava **estratti di corteccia di salice** per i dolori del parto.
- 30 d.C.** Celso (De re medica) descriveva i 4 sintomi dell'infiammazione: rubor, calor, tumor e dolor ed indicava l'estratto di salice per risolverli.
- 100 d.C.** Plinio il giovane riporta l'uso di derivati del salice
- 200 d.C.** Galeno descrive la *functio lesa*

FANS: Basi storiche



Salice piangente

FANS: Basi storiche

I trial clinico:

Il 2 Giugno 1763 il *Reverendo Edmund Stone*
(Chipping Norton, Oxfordshire)

illustra i suoi risultati alla Royal Society:

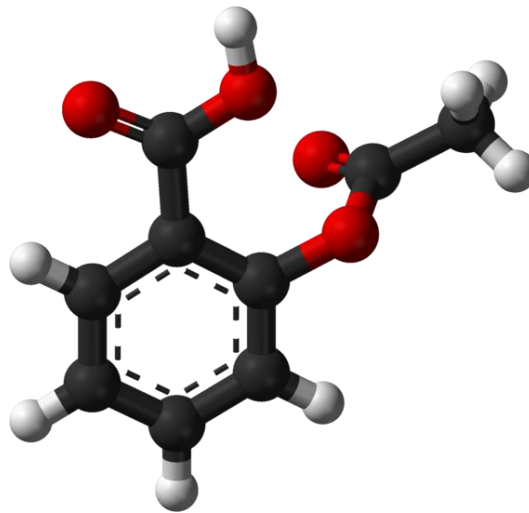
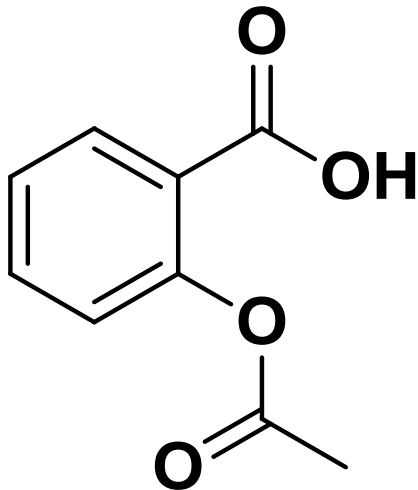
“I have no other motives for publishing this valuable specific, than that it may have a fair and full trial in all its variety of circumstances and situations, and that the world may reap the benefits occurring from it.”



FANS: Basi storiche

1899

Sintesi dell'acido acetil-salicilico (Aspirina®)



Felix Hoffmann



FANS: Basi storiche

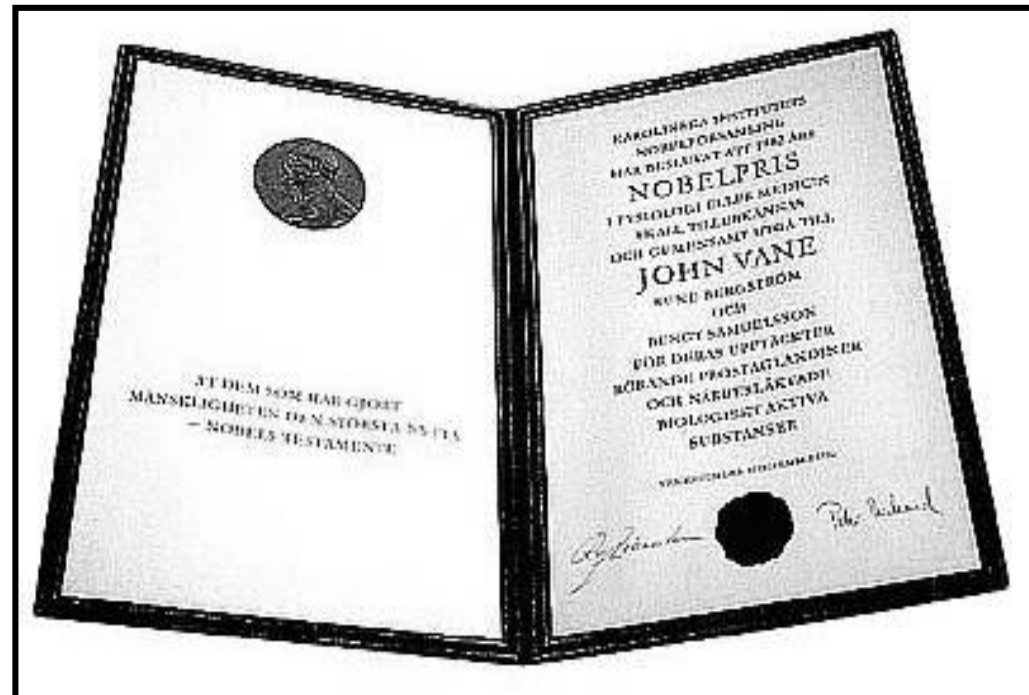


Nel 1971, il Dr. John Vane pubblicò su Nature il meccanismo d'azione dell'aspirina.

Nel 1982 il dr. Vane vinse il Premio Nobel per i suoi studi sui farmaci antiinfiammatori non steroidei.

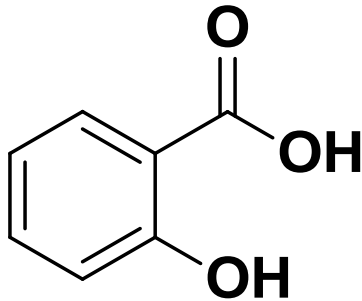


1927-2004

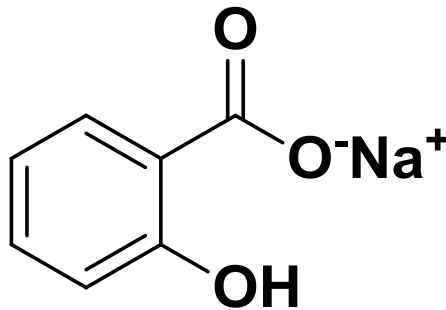


Salicilati

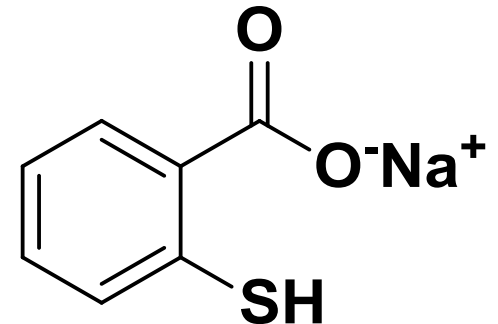
Lo sviluppo dei FANS ha avuto inizio con la scoperta del glicoside presente nella corteccia di *Salix Alba*, la Salicilina, dotata di attività antipiretica. A partire da questo si sono sintetizzati:



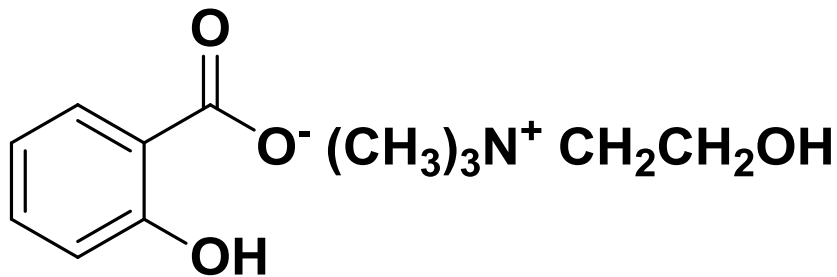
Acido Salicilico



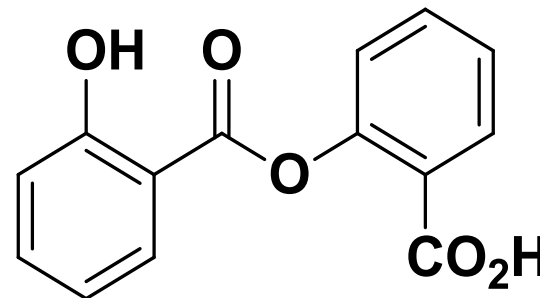
Salicilato di Sodio



Tiosalicilato di Sodio



Salicilato di Colina



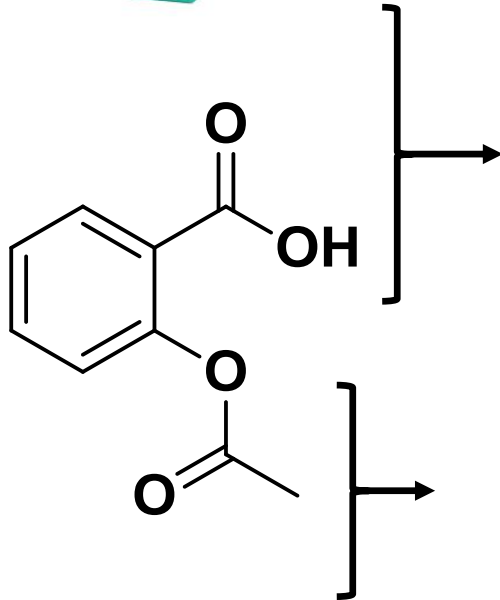
Salsalato

In vivo è idrolizzato liberando due molecole di acido salicilico



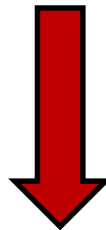
Salicilati

Acido Acetilsalicilico



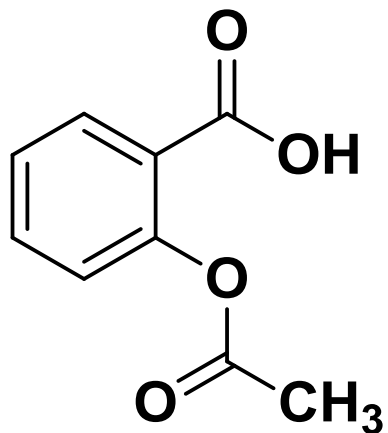
Il **gruppo carbossilico** forma un **ponte salino** con l'**Arginina 120** nel sito catalitico della COX

Il **gruppo acetilico** va ad **esterificare** l'**ossidril**e della **Serina 530** nel sito catalitico della COX.



Inibizione irreversibile dell'enzima

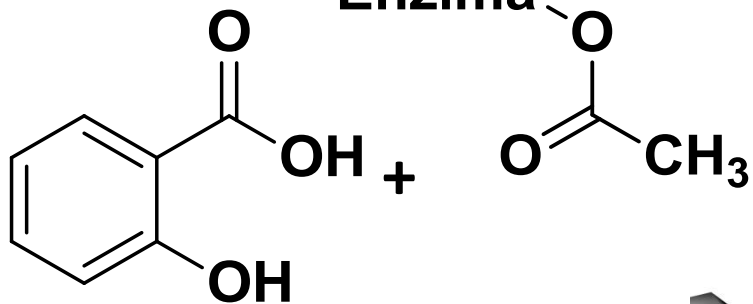
Salicilati



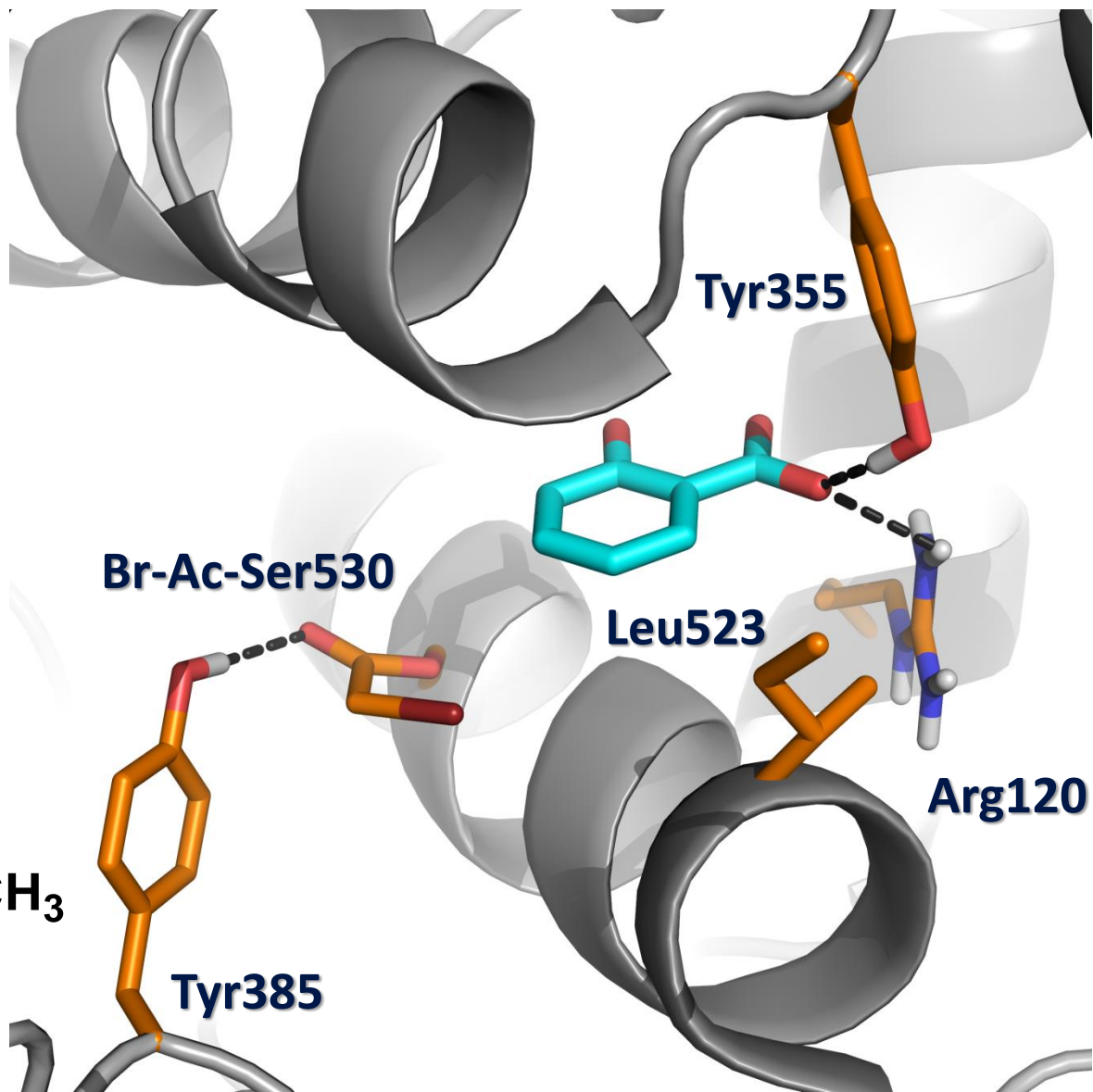
Acido Acetilsalicilico



Enzima

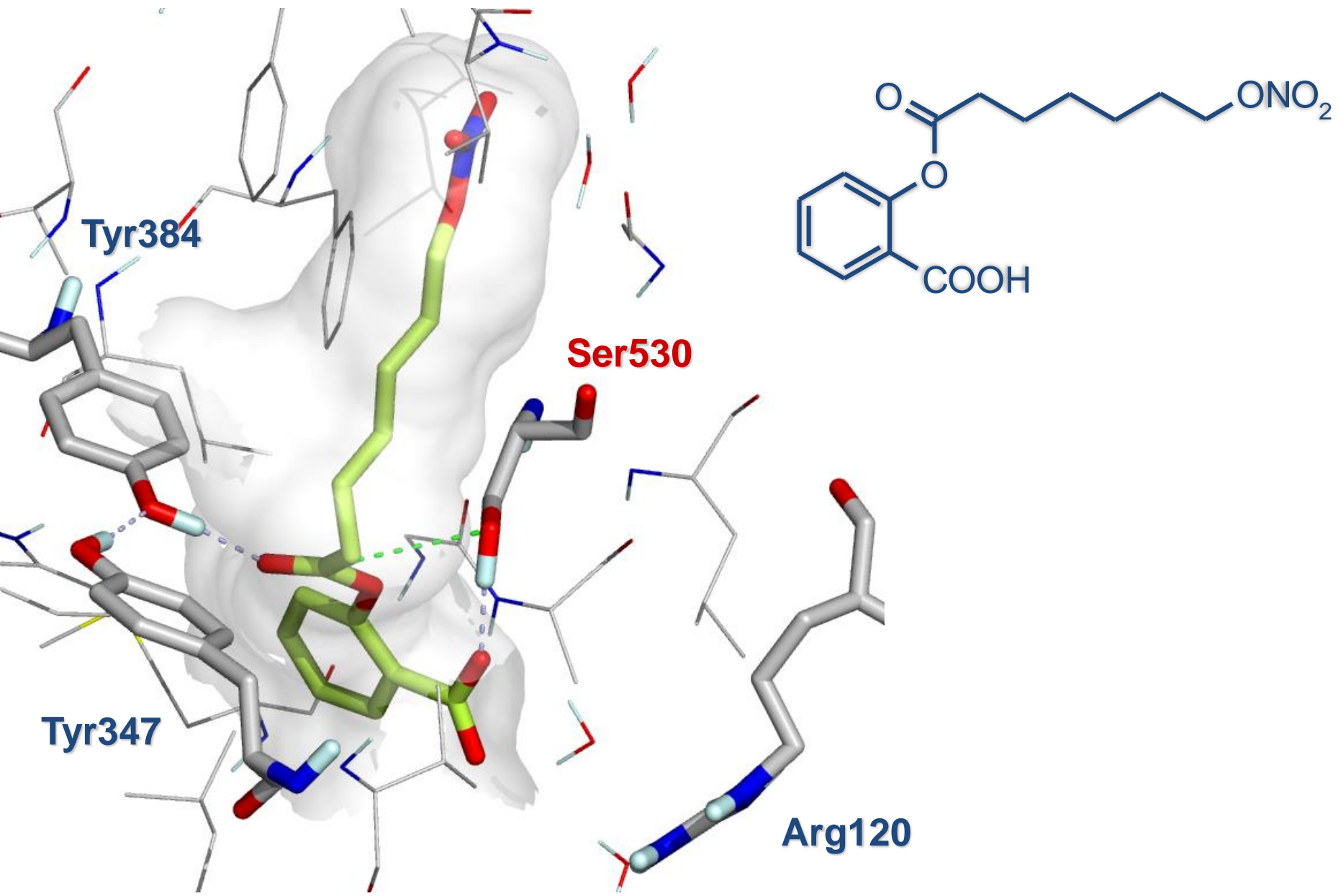


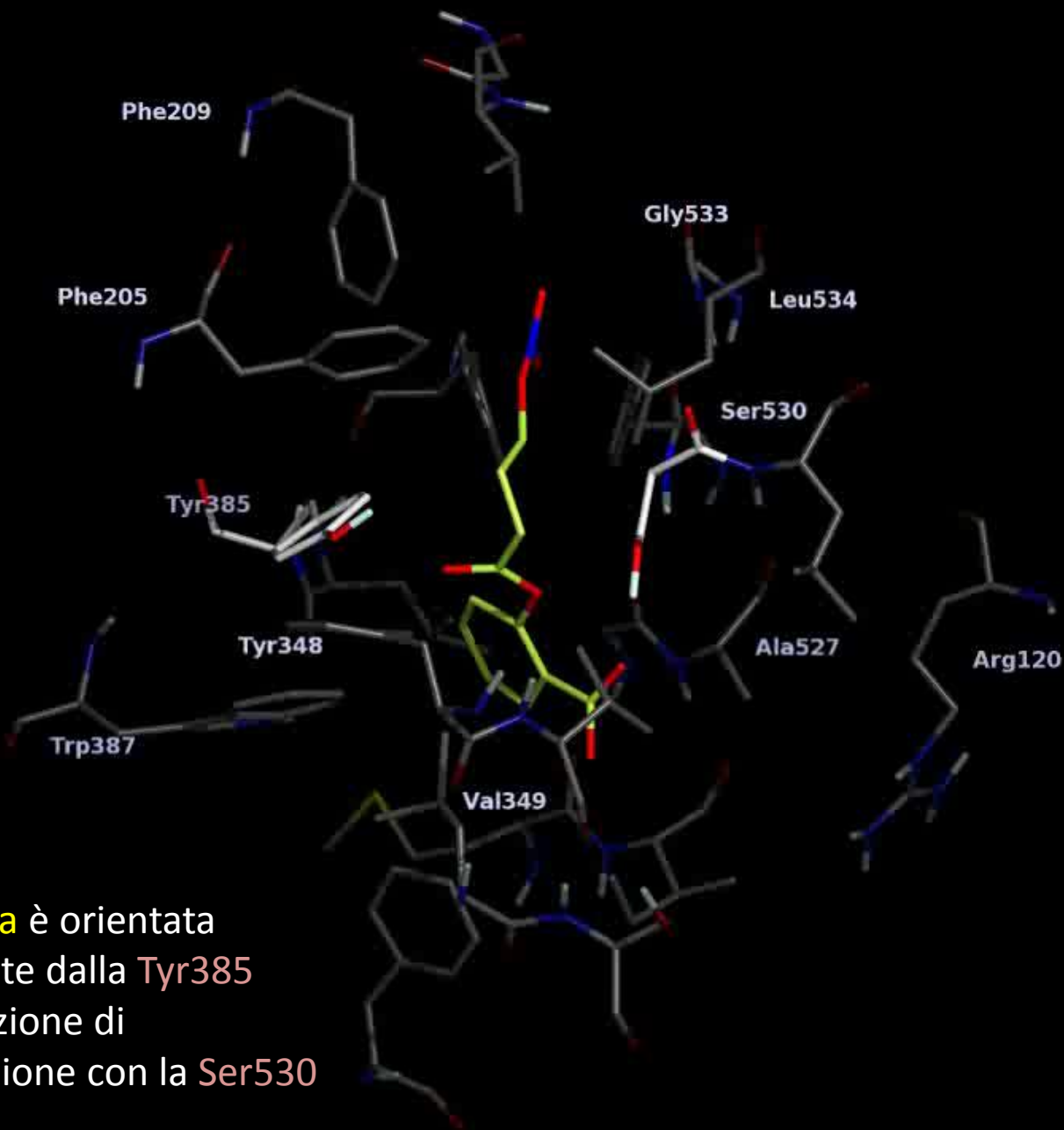
Acido Salicilico



COX-1 inattivata in complesso con acido salicilico

Salicilati





La catena acilica è orientata opportunamente dalla Tyr385 per dare la reazione di transesterificazione con la Ser530

Acido Acetilsalicílico

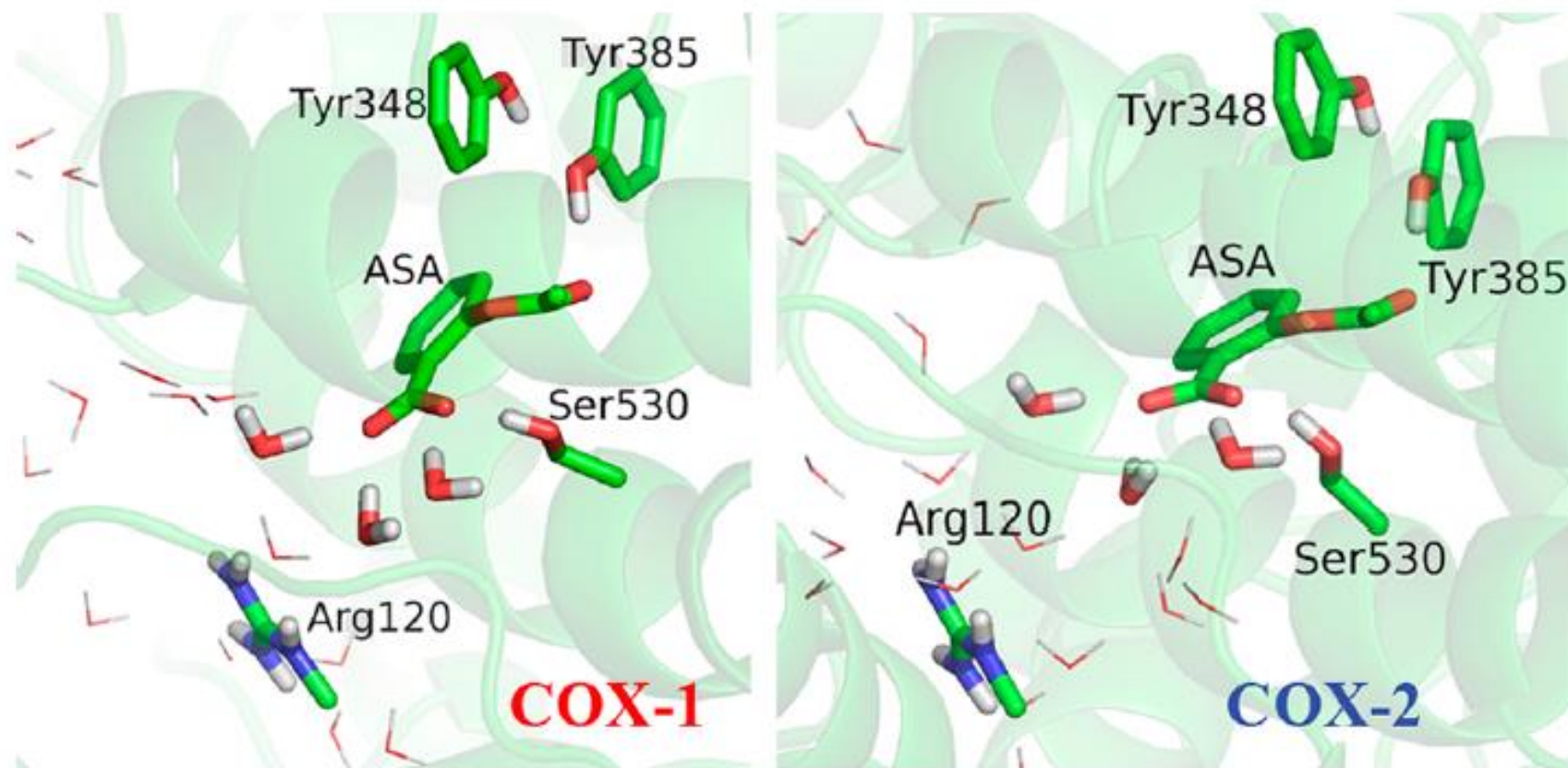
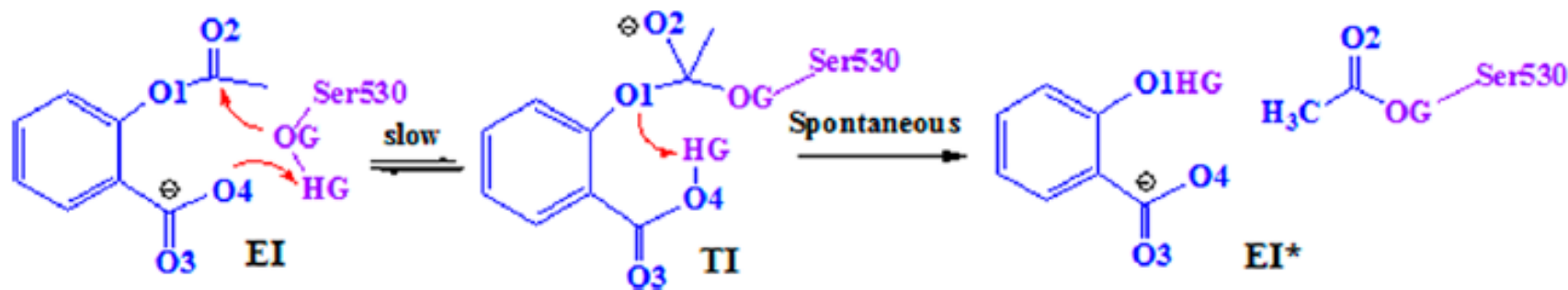


Figure 1. Structures of COX-aspirin noncovalent binding complexes (EI) for COX-1 and COX-2.

Acido Acetilsalicilico: Meccanismo di Azione

Scheme 1. Reaction Mechanism of Aspirin Acetylating Ser530 of COX^a



^aThe names for different O atoms are also illustrated.

Acido Acetilsalicilico: Meccanismo di Azione

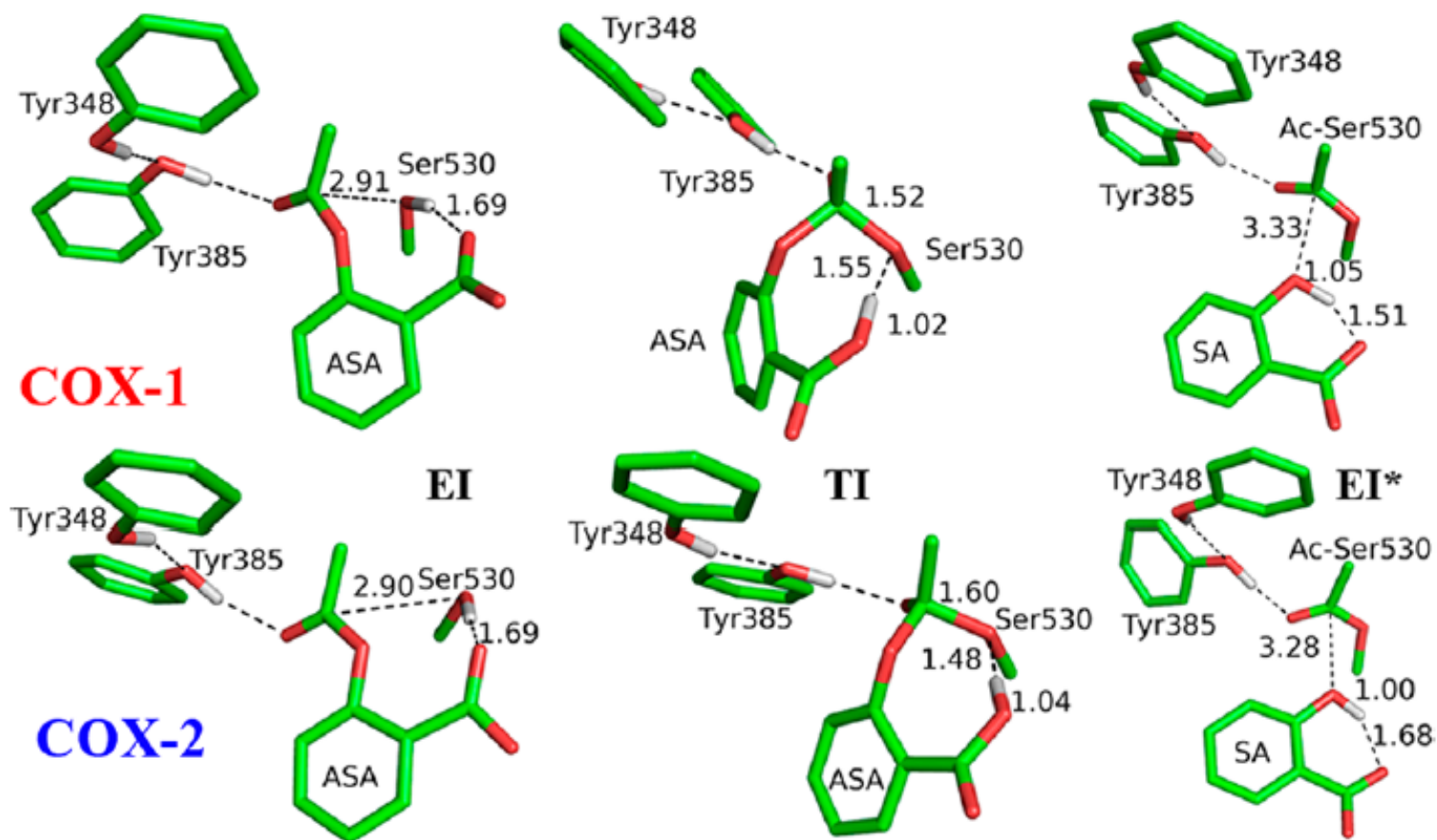


Figure 2. Critical structures for the acetylation reactions of COX-1 and COX-2. EI refers to the COX-aspirin noncovalent binding complex state, TI represents the tetrahedral intermediate, and EI* is the COX-aspirin covalent binding complex state.

Acido Acetilsalicilico: Meccanismo di Azione

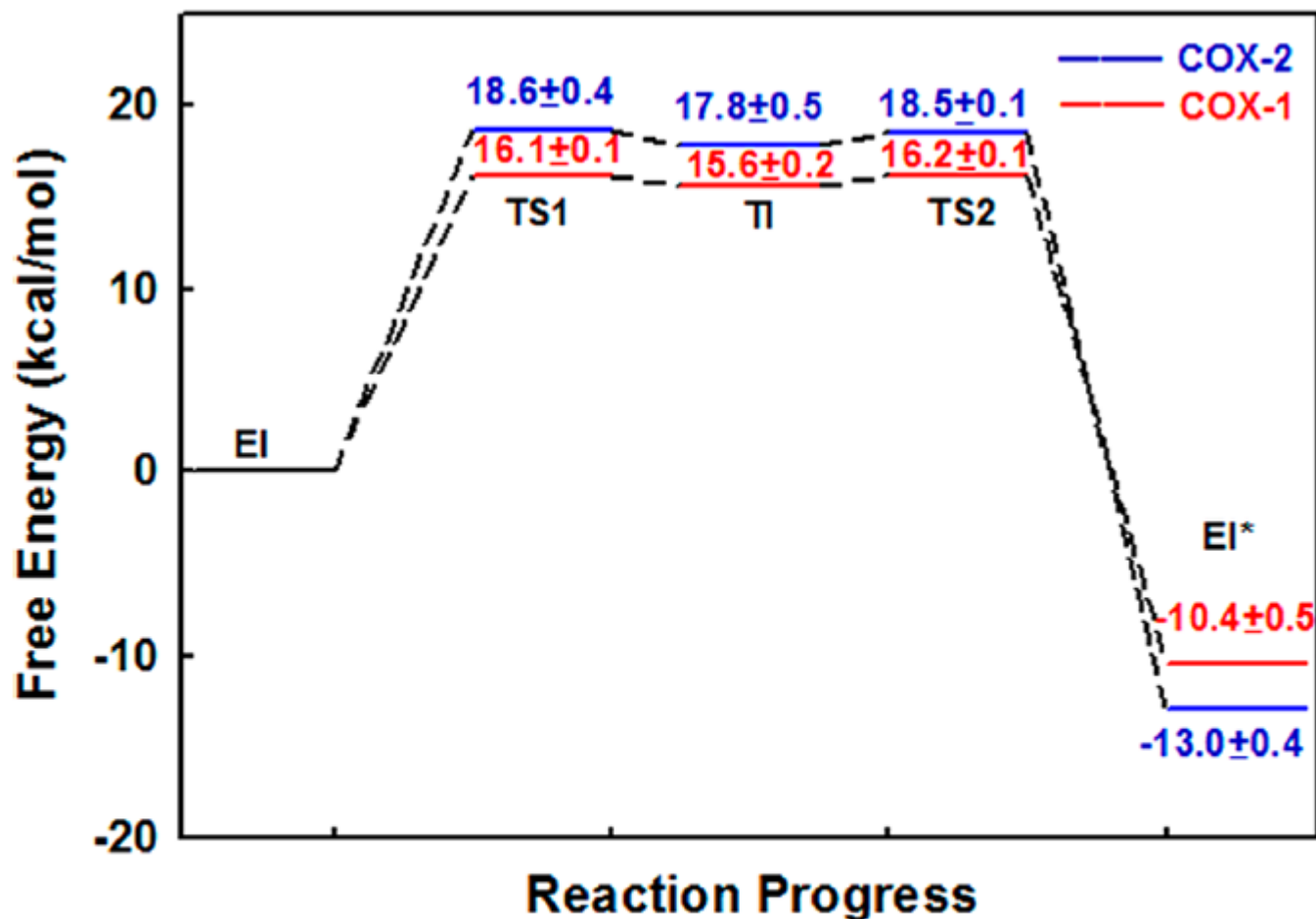


Figure 3. Calculated free energy changes and their statistical errors during acetylation reactions of COX-1 and COX-2 by aspirin. TS1 and TS2 refer to two transition states.

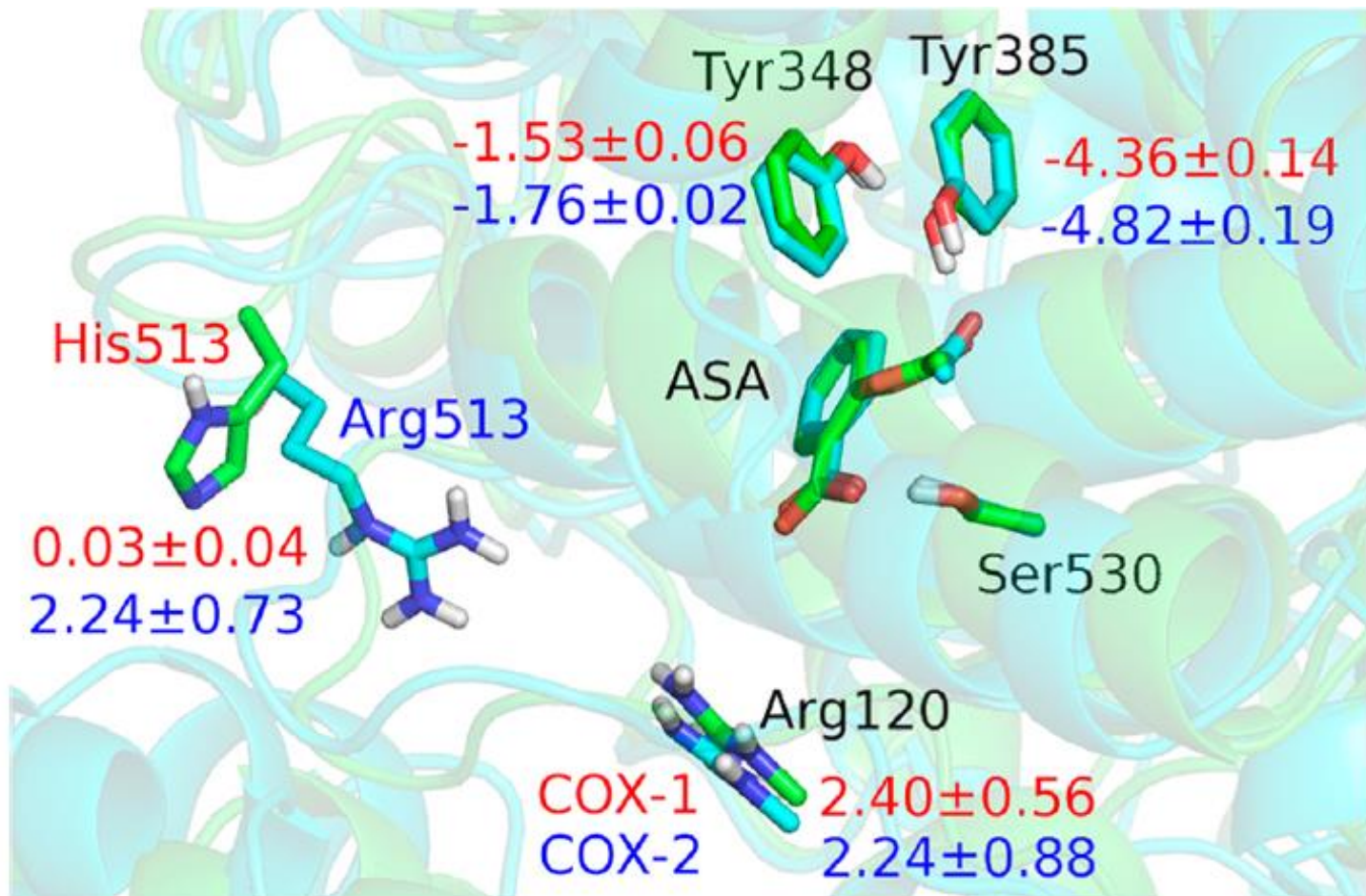
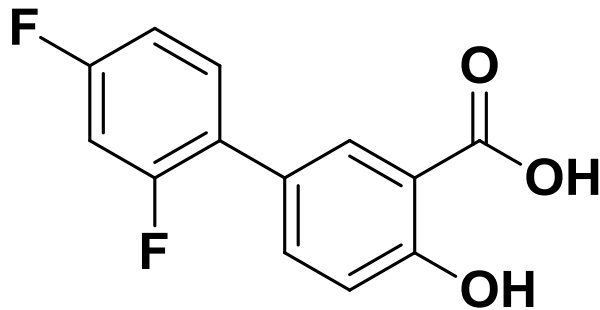


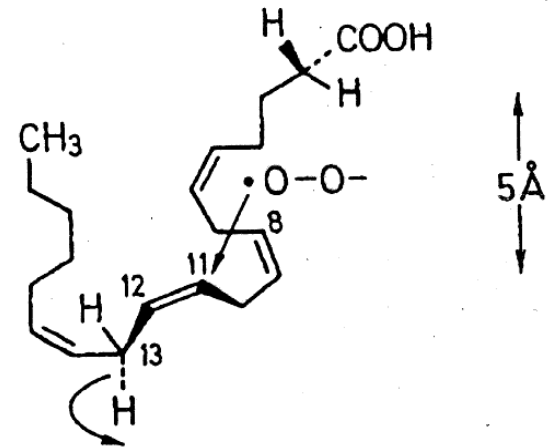
Figure 4. Overlap of the structures of COX-1 and COX-2 at EI state. The carbon atoms are colored green in COX-1, while cyan in COX-2. Contributions from some important residues to stabilization the transition state are also labeled in red for COX-1 (in kcal/mol), and in blue for COX-2. The negative value indicates that the residue helps decrease the activation barrier, whereas the positive one indicates that the residue would deter the reaction.

Salicilati

- Attività COX inibente per legame del gruppo carbossilico al gruppo guanidinico dell'Arginina 120 nel sito attivo dell'enzima
- Presentano scarse attività e parametri farmacocinetici a causa dell'elevata idrofilia



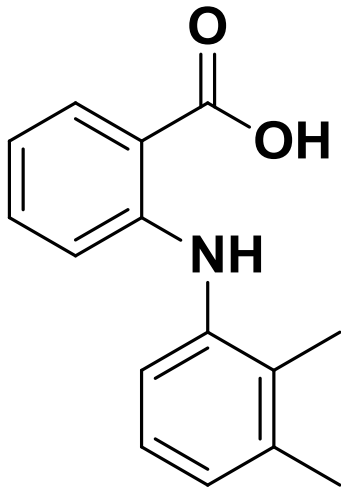
Diflunisal



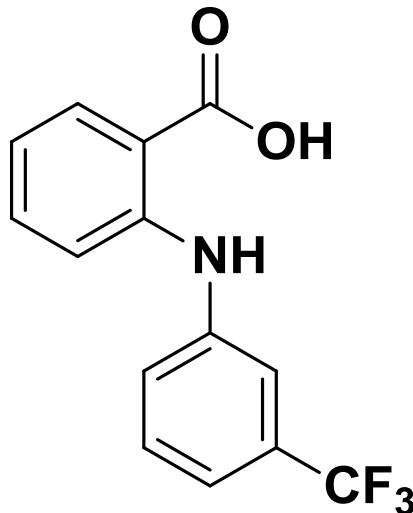
- L'inserimento di un secondo fenile incrementa lipofilia, legame con le proteine plasmatiche ed emivita
- I due atomi di fluoro determinano la non complanarità dei due anelli in modo da mimare tridimensionalmente l'acido arachidonico.

Derivati dell'Acido Antranilico

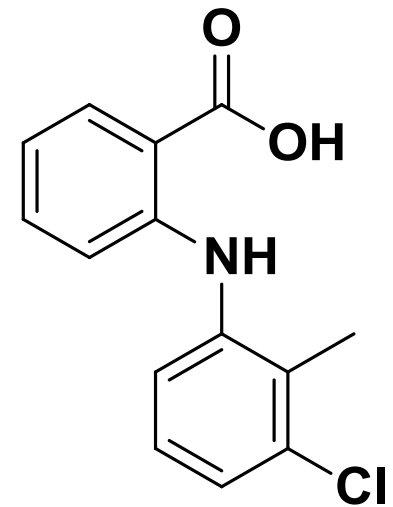
- Sostituzione del gruppo **-OH** dei salicilati con il bioisostero **-NH-**
- Gruppo **-NH-** sostituito con un fenile per incrementare la lipofilia ed il legame con le proteine plasmatiche
- Inserimento su questo anello aromatico di sostituenti per aumentare la lipofilia e per evitare la complanarità



Acido Mefenamico

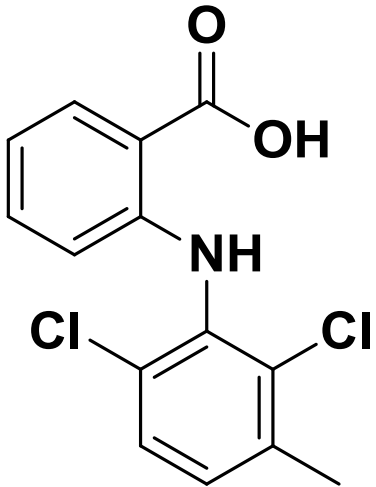


Acido Flufenamico

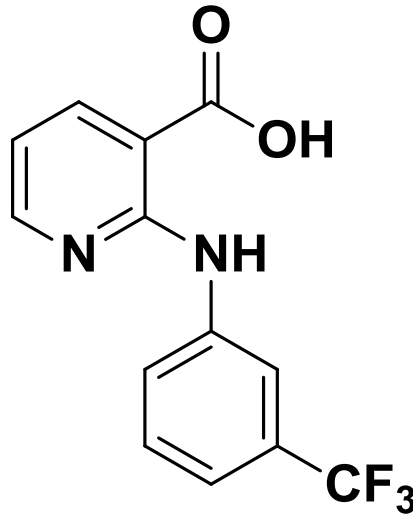


Acido Tolfenamico

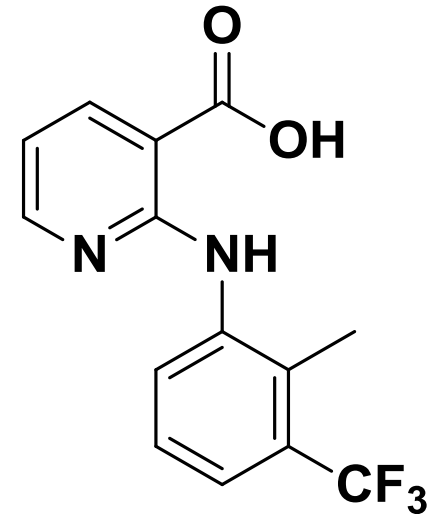
Derivati dell'Acido Antranilico



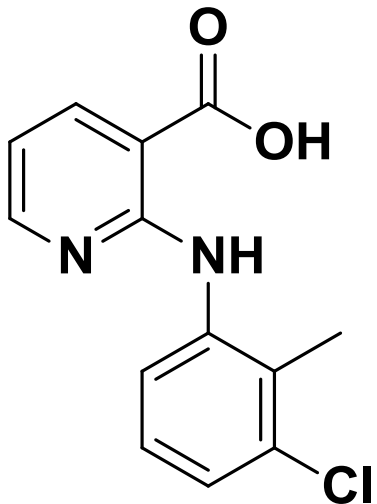
Acido Meclofenamico



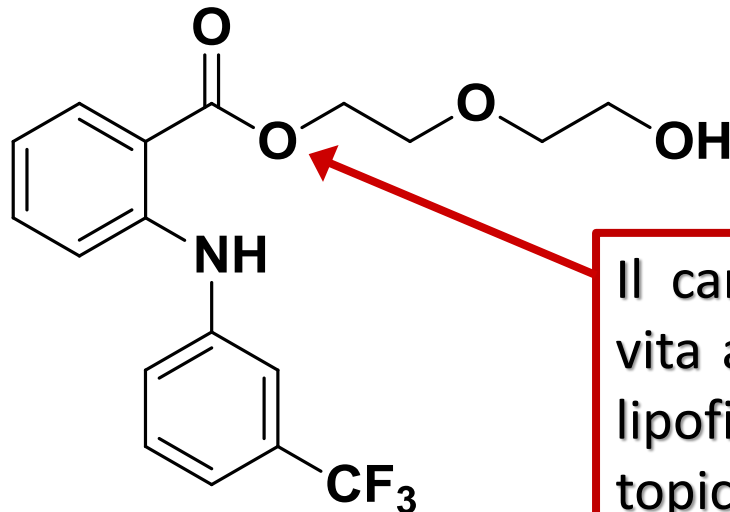
Acido Niflumico



Flunixina



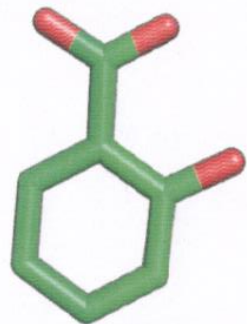
Clonixina



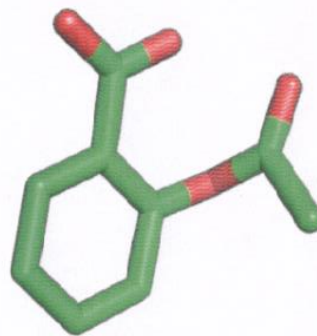
Etofenamato

Il carbossile esterificato dà vita a un profarmaco molto lipofilo che può per uso topico.

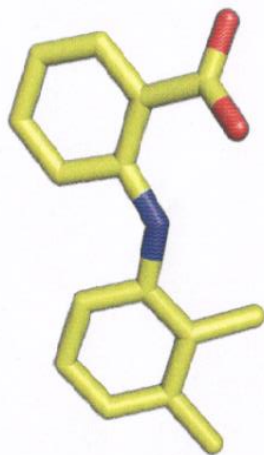
Salicilati & Derivati Dell'Acido Antranilico



SALICYLATE



ACETYLSALICYLATE

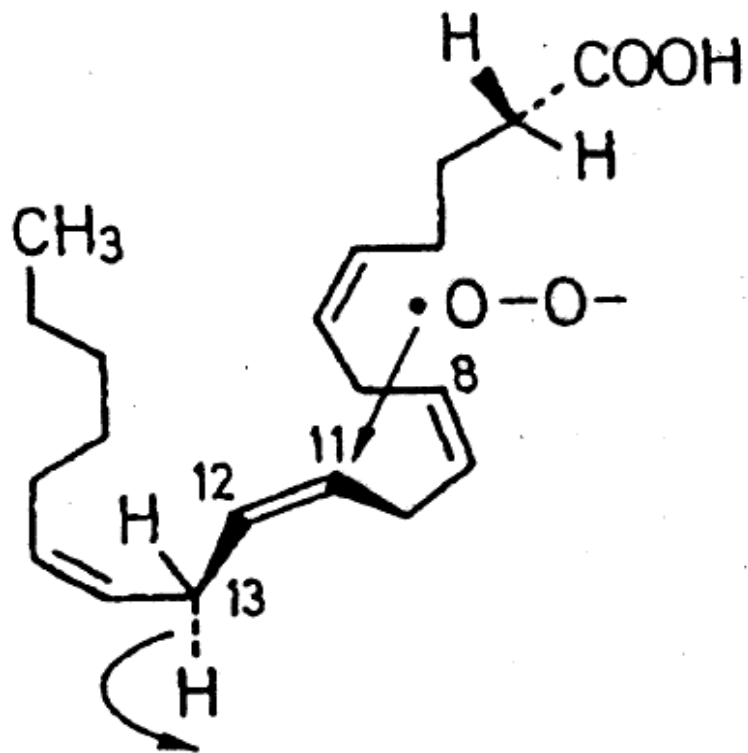


MEFENAMIC ACID



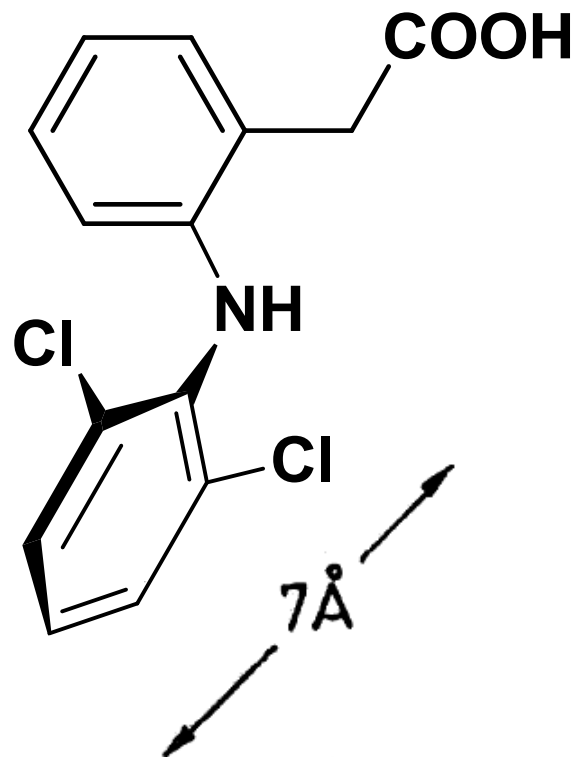
MECLOFENAMIC ACID

Derivati dell' Acido Acetico



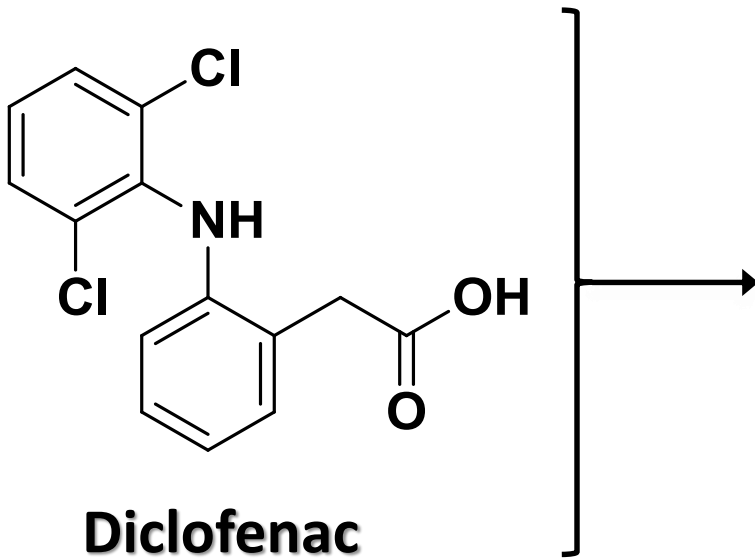
Acido arachidonico

5 Å

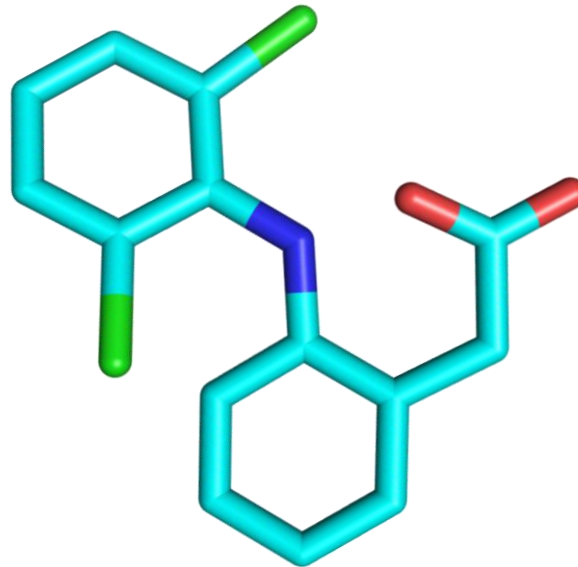


Diclofenac

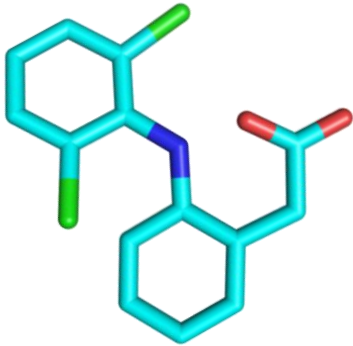
Derivati Aril-acetici



- I due fenili aumentano la lipofilia e il legame con le proteine plasmatiche
- I due atomi di cloro sono stati inseriti per evitare complanarità tra i due anelli.



Derivati Aril-acetici



DICLOFENAC

Indicazioni terapeutiche:

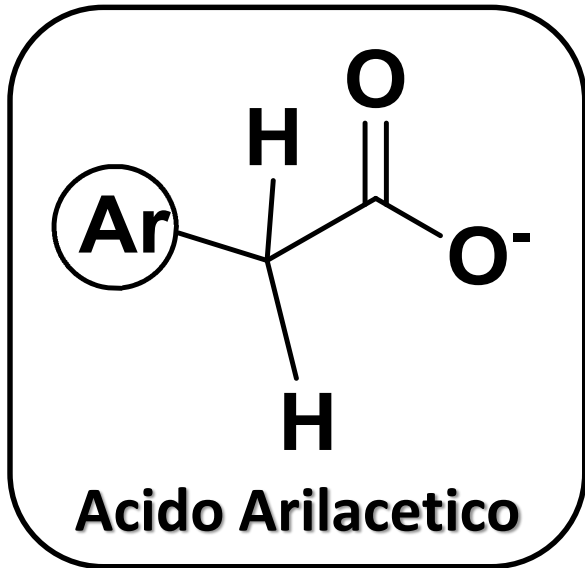
- Trattamento a breve termine di stati dolorosi infiammatori post-operatori e post-traumatici
- Dismenorrea primaria

Effetti collaterali:

- Comuni: emorragia gastrointestinale, ulcerazione e perforazione, con gravi conseguenze negli anziani
- Rari: cefalea, capogiro e vertigine, anoressia, nausea, vomito, diarrea, aumento delle transaminasi con, talvolta, evoluzione verso l'epatite

Recenti studi indicano un **leggero aumento del rischio cardiovascolare con diclofenac rispetto ad altri FANS non selettivi, simile ai rischi degli inibitori COX-2**

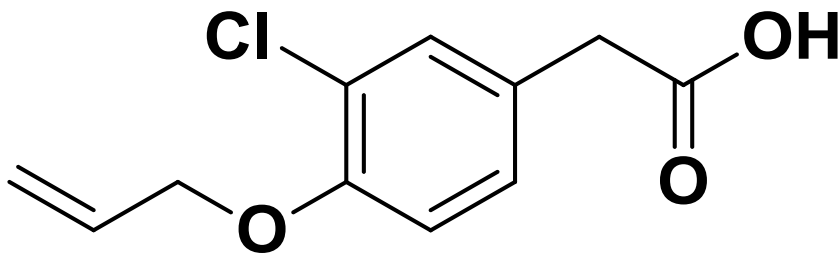
Derivati Aril-acetici



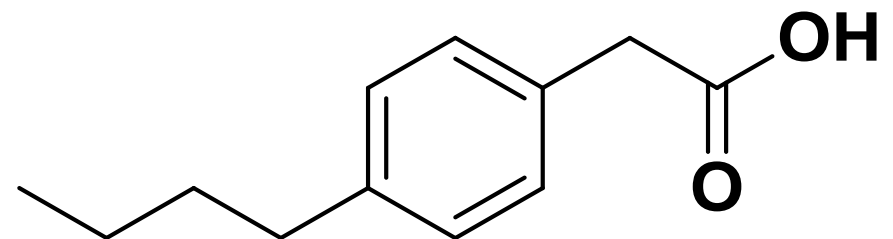
Il gruppo carbossilico non è direttamente legato all' anello ma è separato da un metilene



Maggior flessibilità del gruppo carbossilico, che può legarsi più efficacemente al gruppo guanidinico dell'Arginina 120.

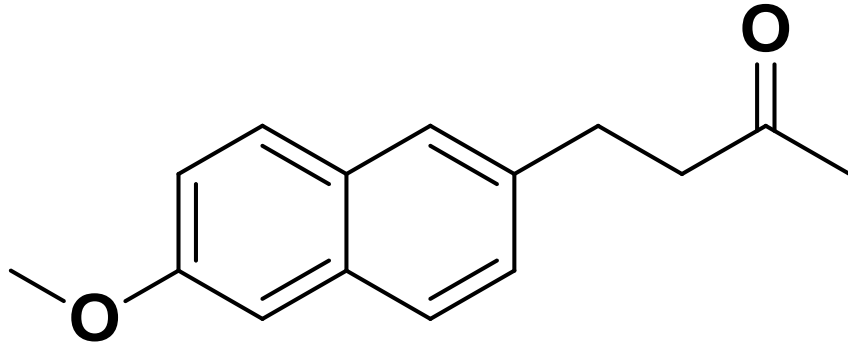


Alclofenac

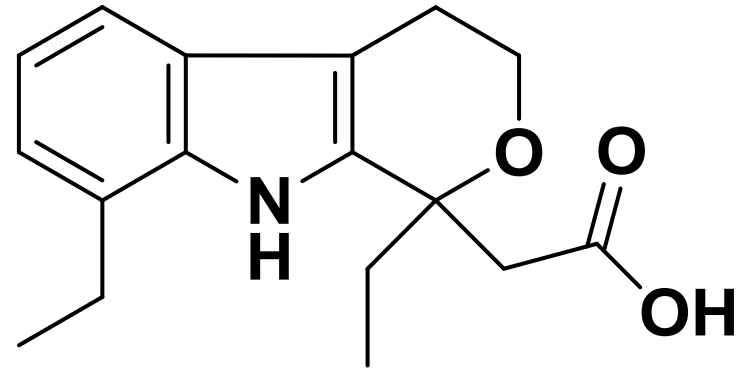


Bufenac

Derivati Aril-acetici

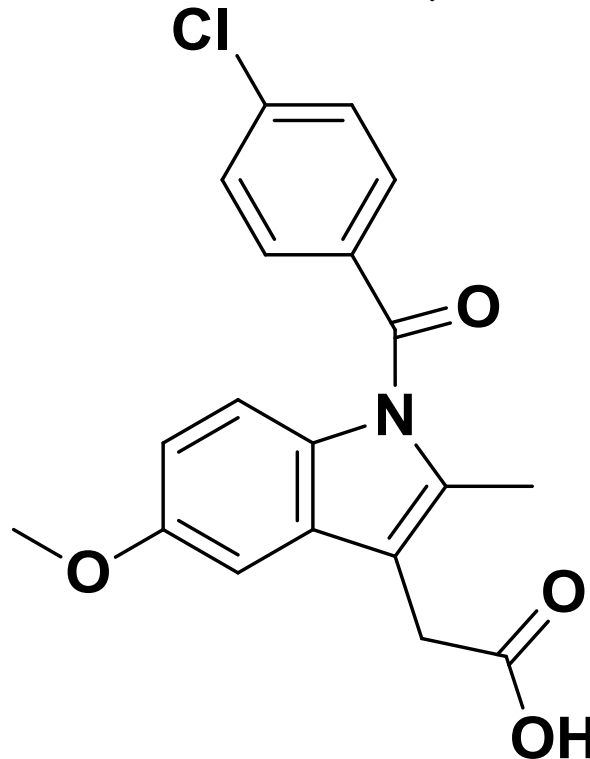


Nabumetone



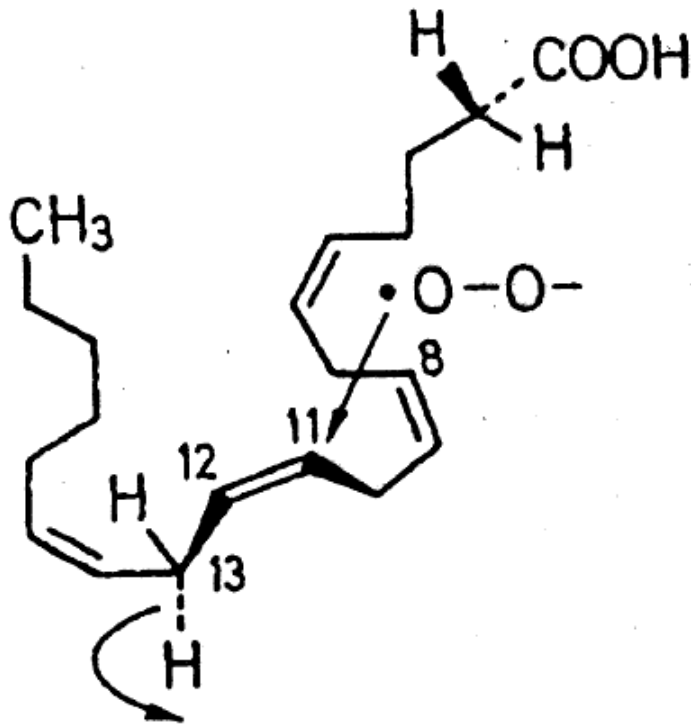
Etodolac

Indometacina



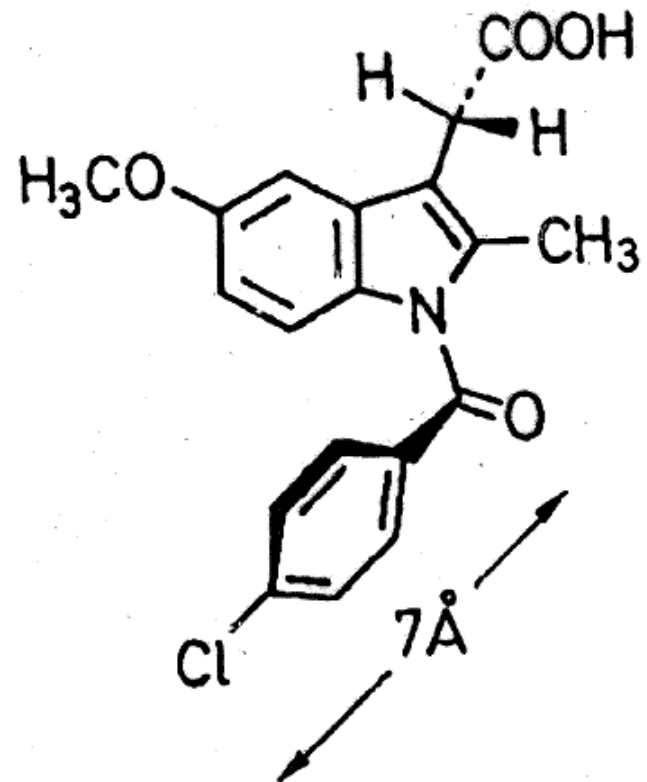
Indometacina

- L'anello indolico non è complanare con quello cloro-fenilico
- La conformazione bioattiva è di tipo *cisoide*, mimando quella dell'acido arachidonico



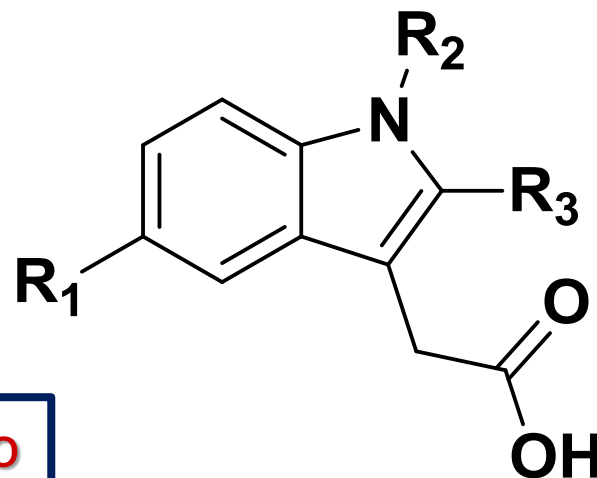
Acido Arachidonico

5 Å



Indometacina

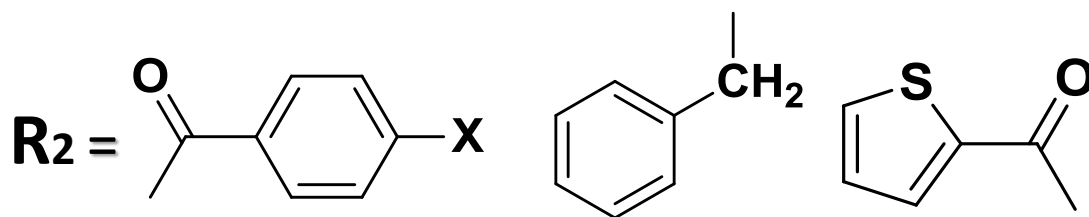
Relazioni struttura-attività



Vantaggioso

Svantaggioso

$R_1 = \text{CH}_3; \text{CH}_3\text{O}-; \text{CH}_3\text{CO}-; \text{F}; (\text{CH}_3)_2\text{N}-$



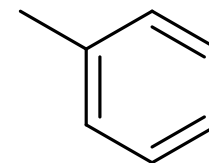
$\text{X} = \text{Alog}; -\text{CF}_3; -\text{SCH}_3$

$R_3 = \text{CH}_3$

$R_1 = \text{Cl}; \text{H}$

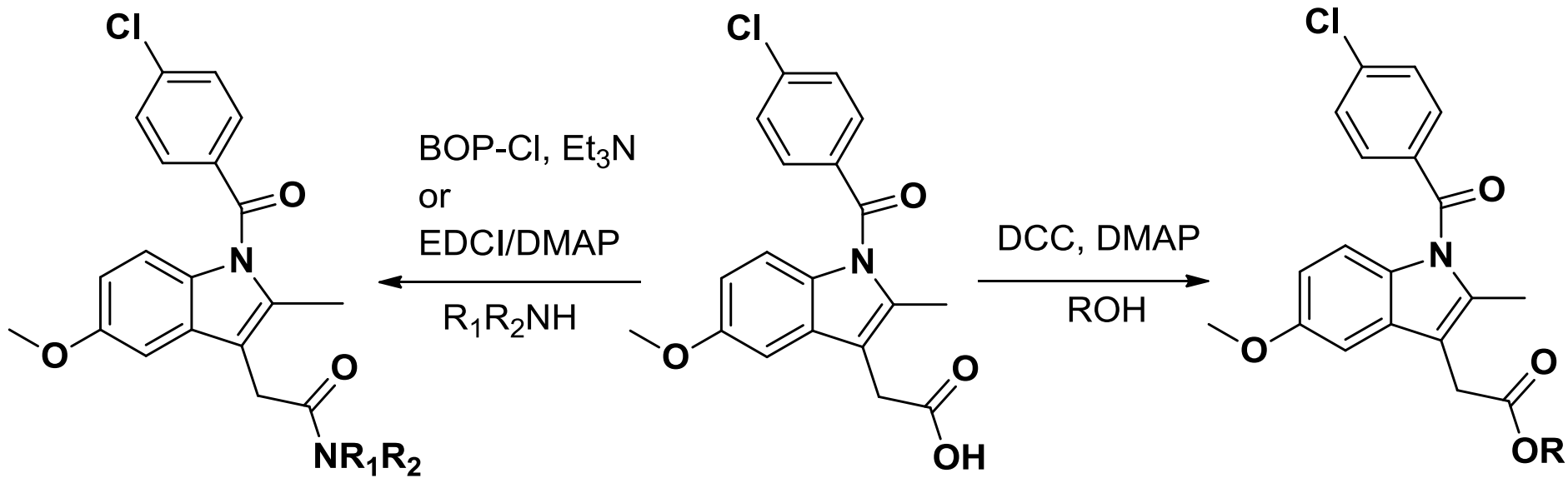
$R_2 = \text{Acile Alifatico};$
Alchile

$R_3 = \text{H};$



Sostituzioni nelle altre
posizioni

Derivati dell'Indometacina



Indometacina-ammide

Indometacina

Indometacina-estere

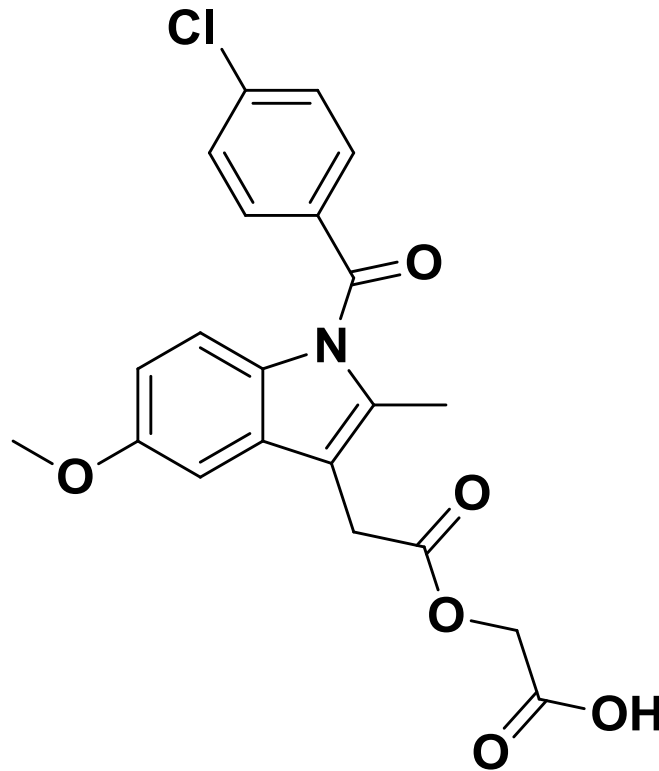
IC_{50} (COX-1) = 59.0 μM
 IC_{50} (COX-2) = 0.10 μM

IC_{50} (COX-1) = 0.08 μM
 IC_{50} (COX-2) = 0.96 μM

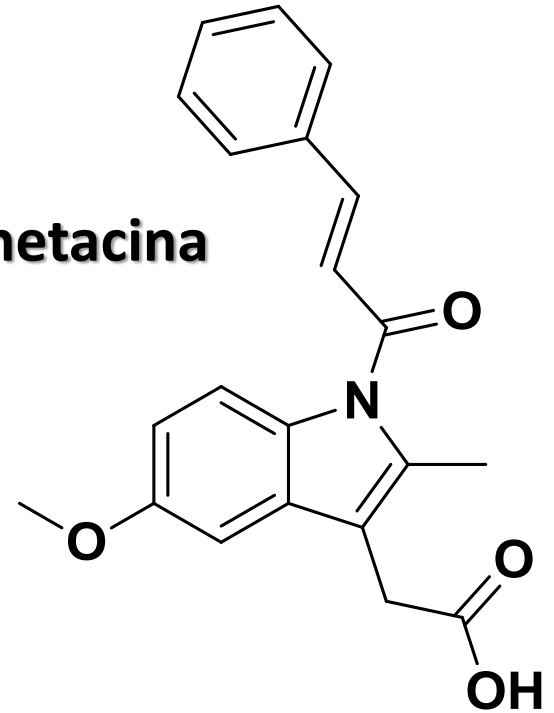
Profarmaco

Derivati dell'Indometacina

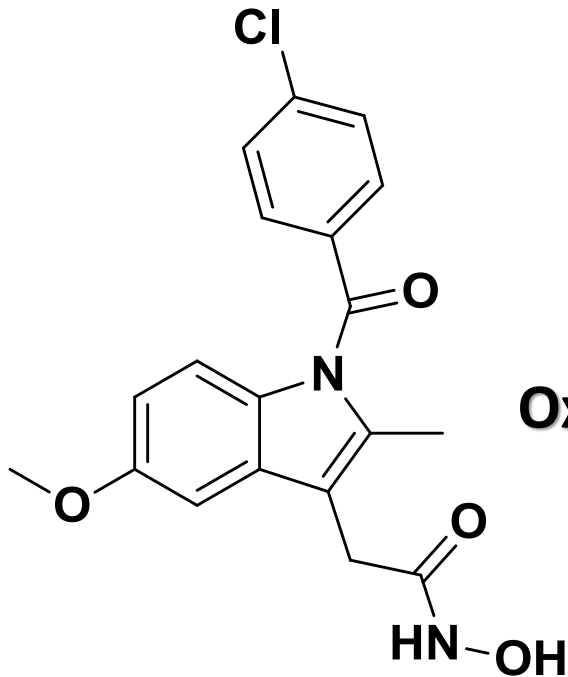
Acemetacina



Cinmetacina

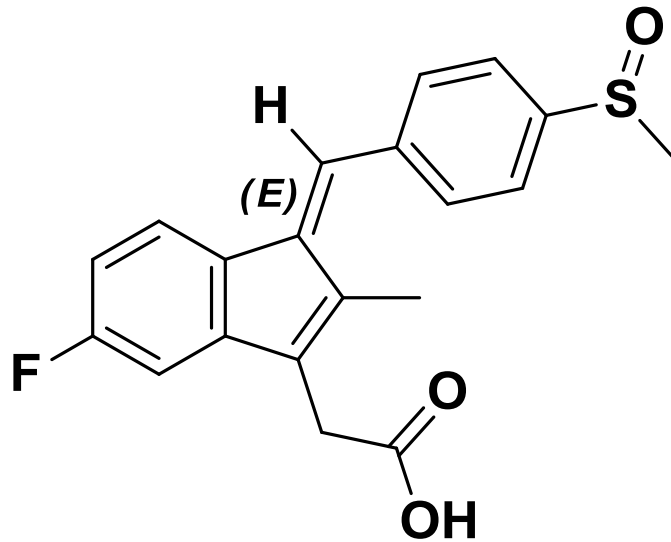


Oxametacina

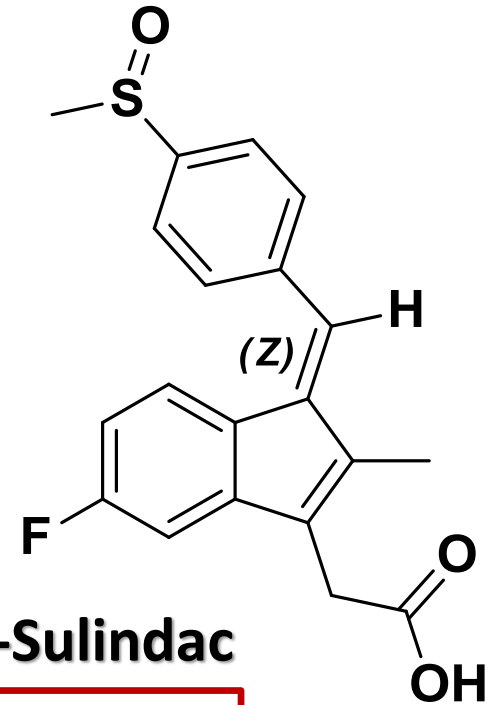


Derivati dell'Indometacina

L'anello **indenico** del Sulindac è isostero dell'anello indolico



E-Sulindac

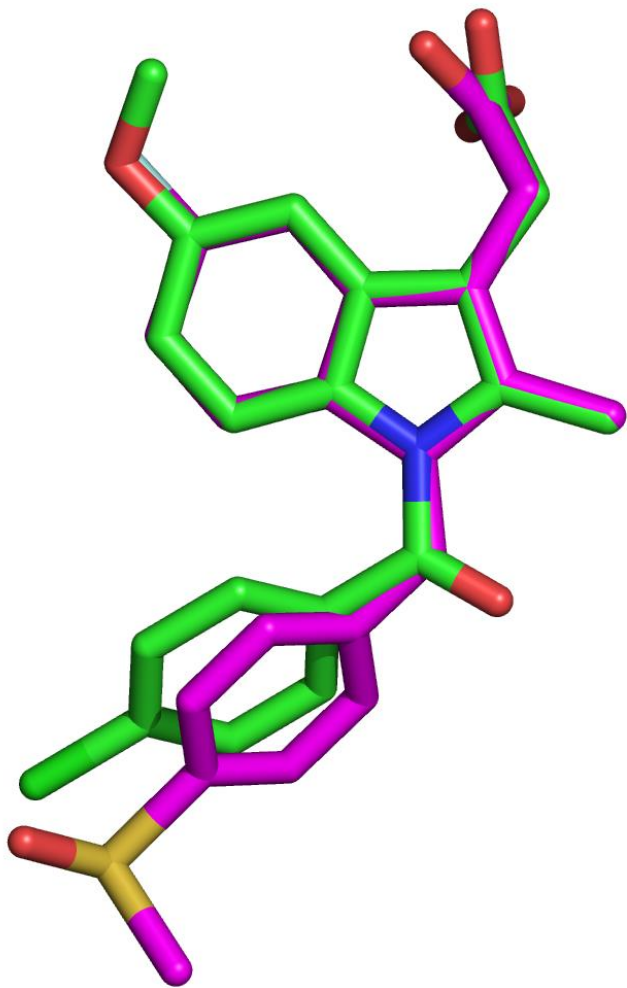


Z-Sulindac

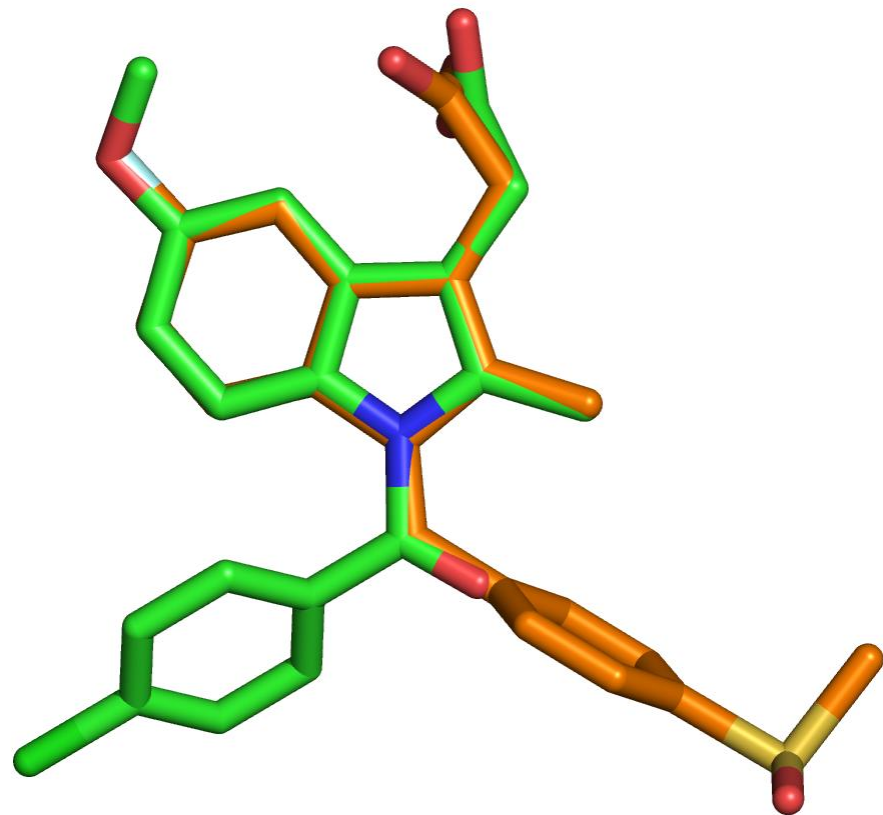
Eutomero

Il **sulindac** è un **profarmaco** → *In vivo* subisce riduzione reversibile del gruppo solfossido a solfuro con liberazione del farmaco attivo. Il gruppo solfossido subisce anche ossidazione irreversibile a solfone (inattivo).

Derivati dell'Indometacina



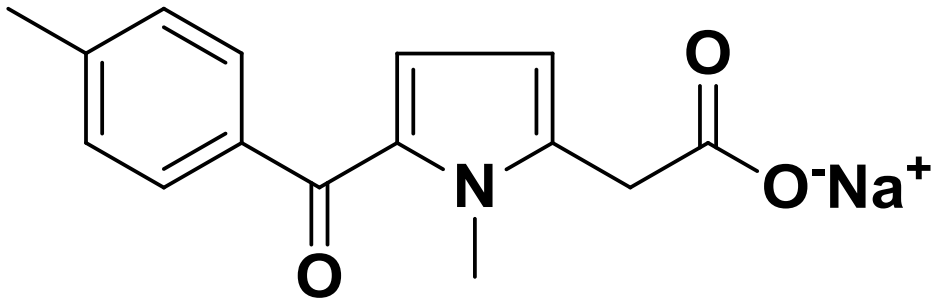
Z-Sulindac



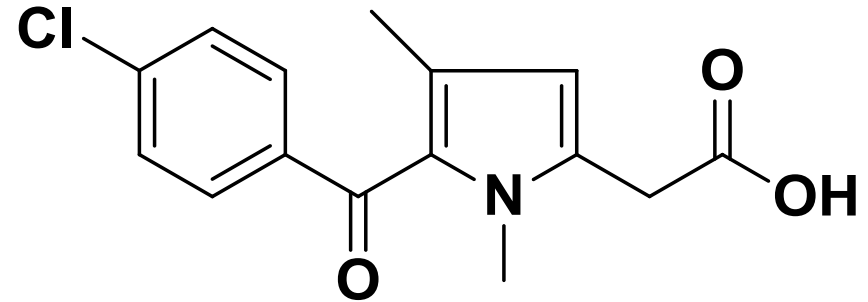
Indometacina

E-Sulindac

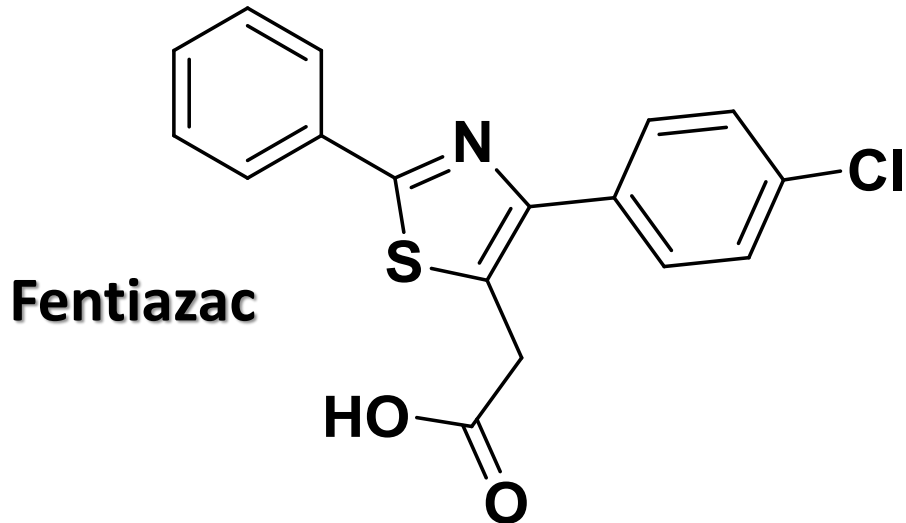
Derivati Aril-acetici



Tolmetina Sodica



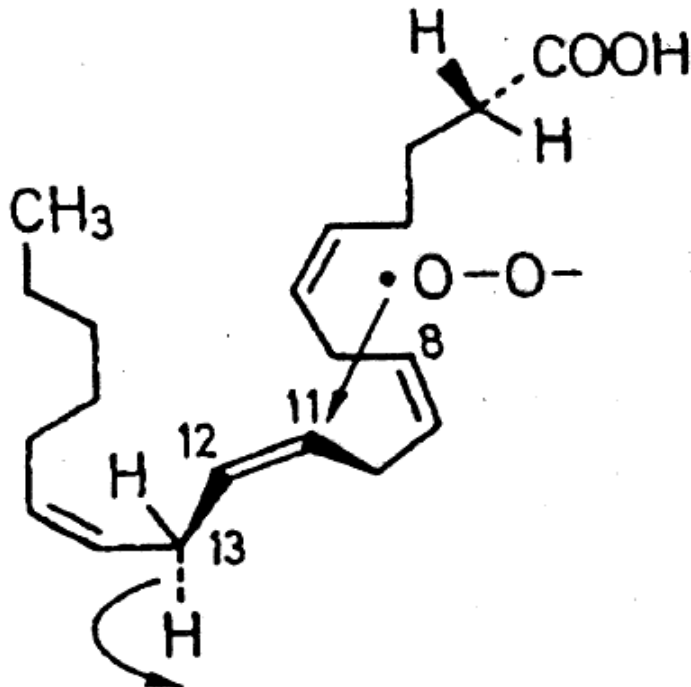
Zomepirac



Fentiazac

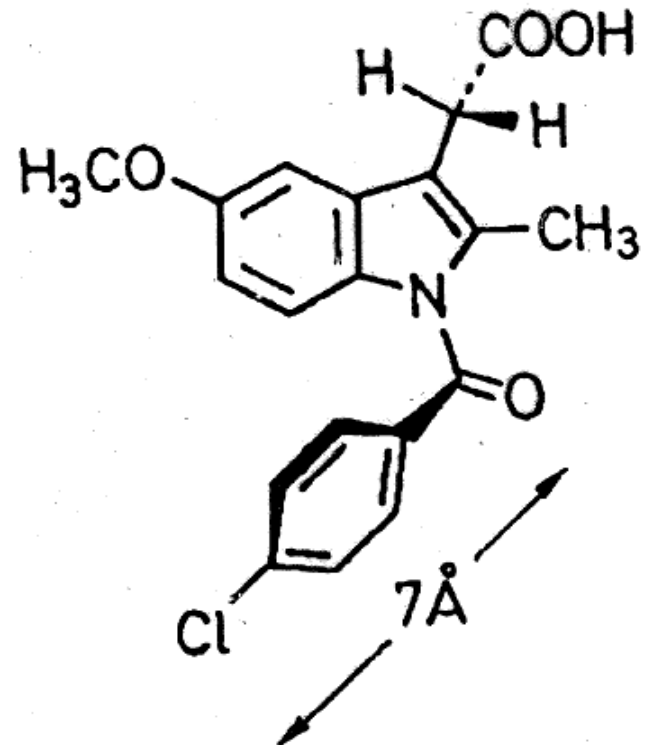
Indometacina

- L'anello indolico non è complanare con quello cloro-fenilico
- Il metile in posizione 2 induce una conformazione particolare del gruppo carbossilico spingendolo al di sotto del piano dell'anello indolico.



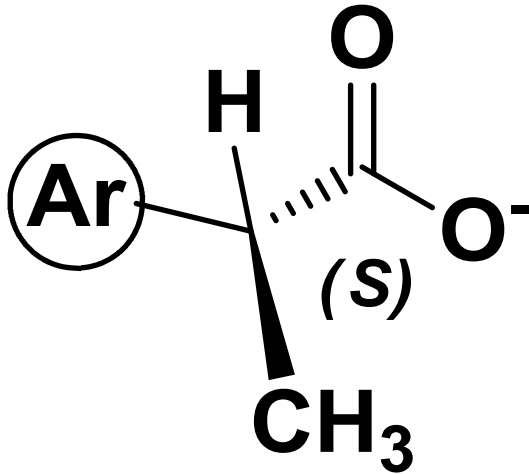
Acido Arachidónico

5 Å

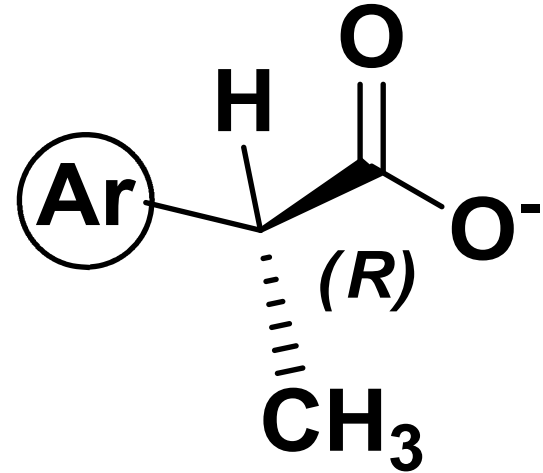


Indometacina

Derivati Aril-Propionici



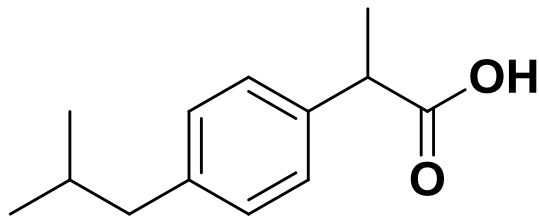
Acido 2(S)-2-arylpropionico



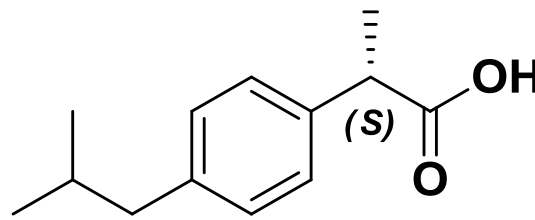
Acido 2(R)-2-arylpropionico

- Il carbossile farmacoforico non è legato direttamente all'anello, ma è separato da un metile, sostituito a sua volta da un metile.
- Si ha un carbonio chirale con due isomeri configurazionali. L'eutomero (enantiomero attivo) è la forma S.

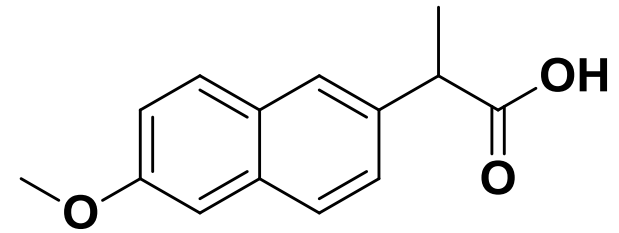
Derivati Aril-Propionici



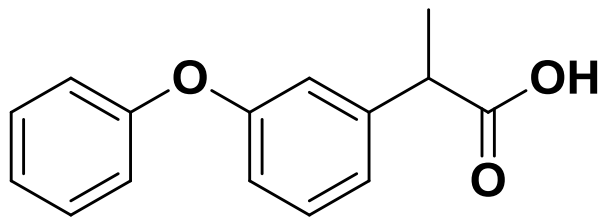
Ibuprofene



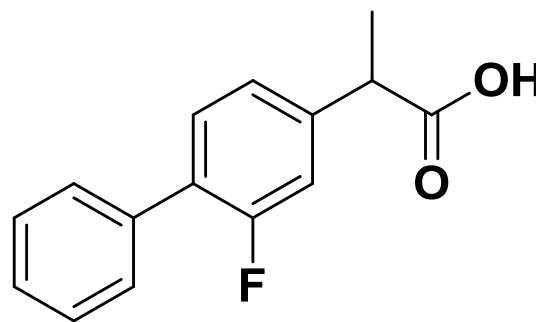
Dexibuprofene (EuFans)



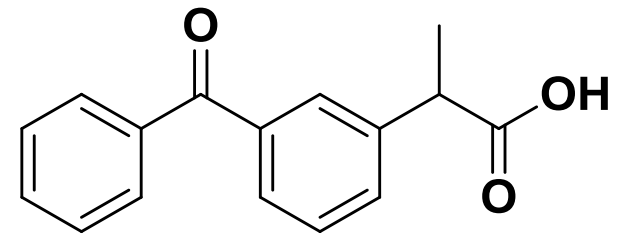
Naprossene



Fenopropfene



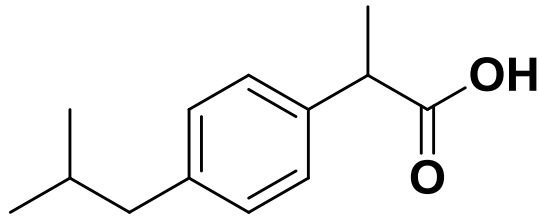
Flurbiprofene



Ketopropfene

- La presenza del **metile sul C2** direziona favorevolmente il carbossile verso l'Arginina 120
- Somministrati anche come racemi grazie alla presenza di una racemasi che converte l'isomero R (inattivo) nell'isomero S (attivo).

Derivati Aril-Propionici



IBUPROFENE

Proprietà analgesiche,
antinfiammatorie e antipiretiche



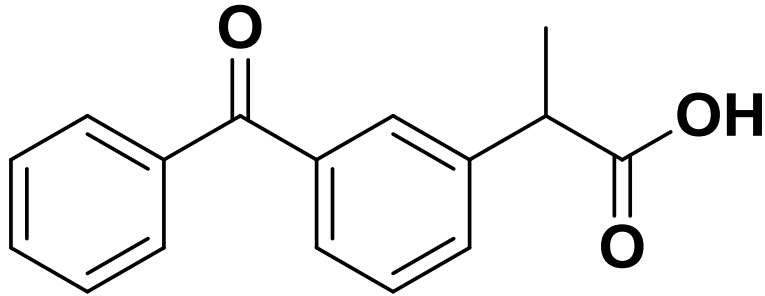
Usi clinici:

- Stati infiammatori di varia natura, da lievi a moderati: cefalea, mal di denti, dolore mestruale, dismenorrea, nevralgie, dolori osteoarticolari, artromialgie, crampi addominali
- Trattamento della sintomatologia (infiammazione, gonfiore, rigidità e dolori articolari) delle malattie reumatiche: artrite reumatoide, artrosi, spondilite anchilosante

Effetti collaterali:

- Comuni: nausea, vomito, costipazione, emorragia gastrointestinale, ulcerazione e perforazione gastrica e/o duodenale.
- Rari: eventi trombotici arteriosi o infarto (se assunto cronicamente a dosi elevate); aumento delle transaminasi, ittero, epatite.

Derivati Aril-Propionici



KETOPROFENE

Spesso commercializzato sotto forma di sale di lisina, **in quanto chimicamente più stabile**



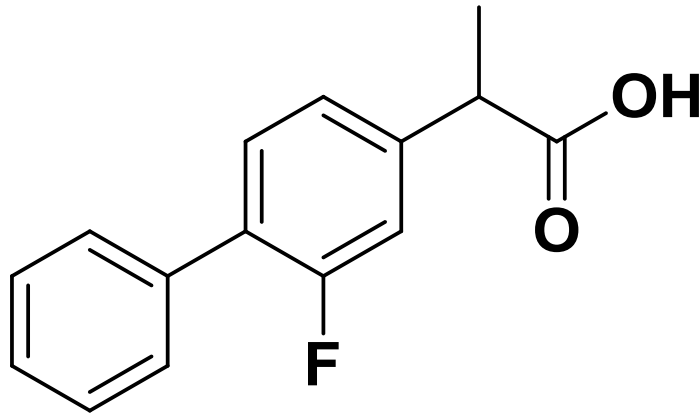
Usi clinici:

- Trattamento della artrite reumatoide, dell'osteoartrite e della gotta acuta
- Dolori muscolari ed articolari di varia natura (es. sinoviti, distrazioni muscolari, contusioni)
- Affezioni flogistiche dolorose in odontoiatria e otorinolaringoiatria
- Cerotti medicati per uso topico, vengono utilizzati per il trattamento del dolore muscolo-scheletrico, delle artralgie e del comune mal di schiena

Effetti collaterali:

- Comuni: nausea, dispepsia, vomito, dolore addominale
- Rari: ulcera peptica, esacerbazione di colite ulcerosa o di malattia di Crohn

Derivati Aril-Propionici



FLURBIPROFENE



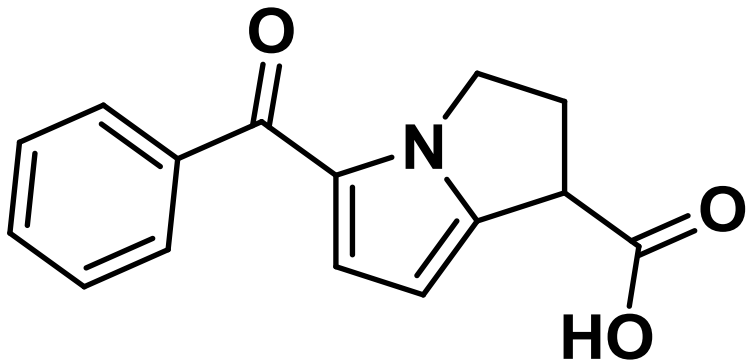
Usi clinici:

- Trattamento delle infiammazioni e del dolore del cavo orofaringeo: gengiviti, stomatiti o faringiti e laringiti
- Trattamento, traumatologico e pneumologico, della artrite reumatoide e della spondilite anchilosante
- L'isomero destrogiro (*R*-flurbiprofene) è in sperimentazione per il trattamento del cancro metastatico alla prostata e l'Alzheimer

Effetti collaterali:

Simili agli altri FANS: es. dolore epigastrico, emorragia gastrointestinale, ulcera peptica o perforazione

Derivati Aril-Propionici

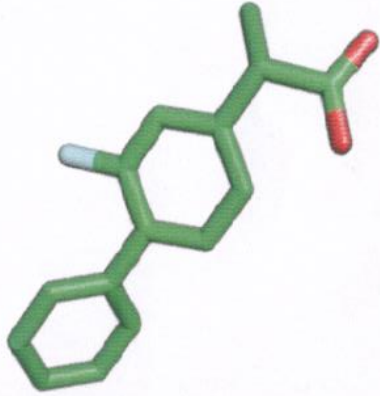


KETOROLAC

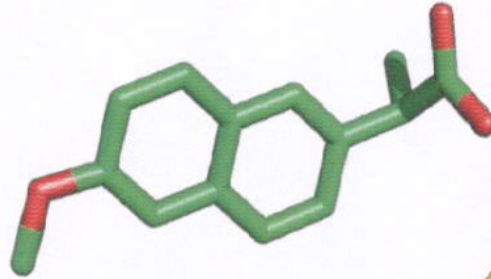


- Derivato eteroaril-propionico ciclizzato con potente attività analgesica, antipiretica ed antiflogistica
- **30 mg di ketorolac** hanno una **potenza d'azione equivalente a 12 mg di morfina**
- Contrariamente alla morfina, **non determina depressione respiratoria ed assuefazione**
- Per contro, ketorolac presenta una notevole gastrolesività: il suo impiego è sconsigliabile per un periodo superiore ai cinque giorni

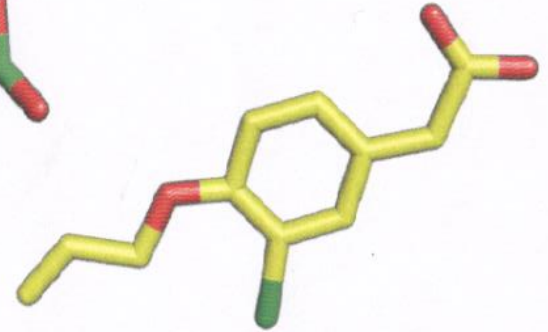
FANS



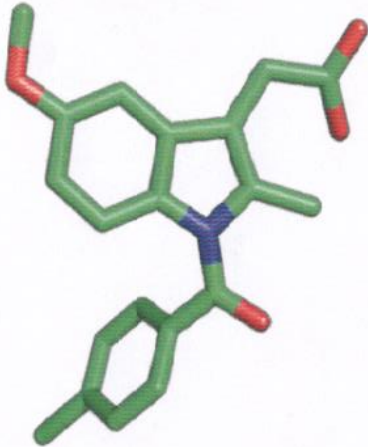
FLURBIPROFEN



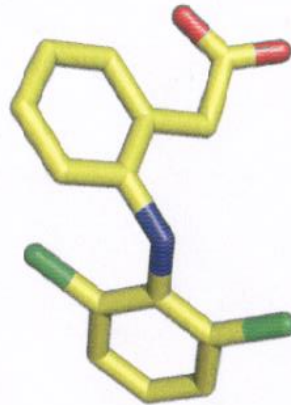
NAPROXEN



ALCLOFENAC



INDOMETHACIN



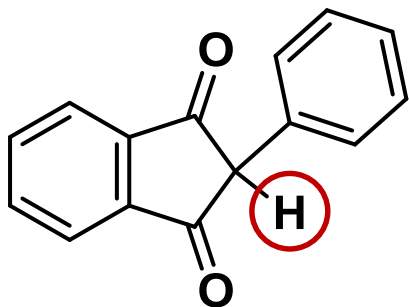
DICLOFENAC



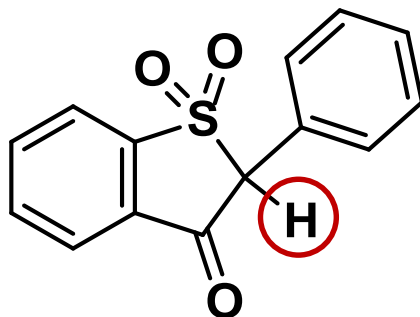
LUMIRACOXIB

Oxicami

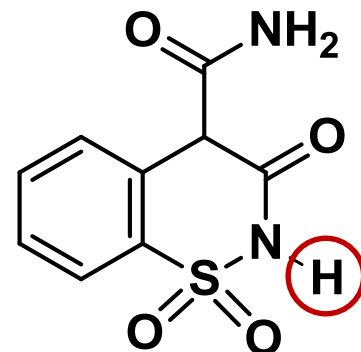
- Con lo scopo di produrre derivati non carbossilici furono sintetizzati composti a nucleo:



2-aril-1,3-indandione

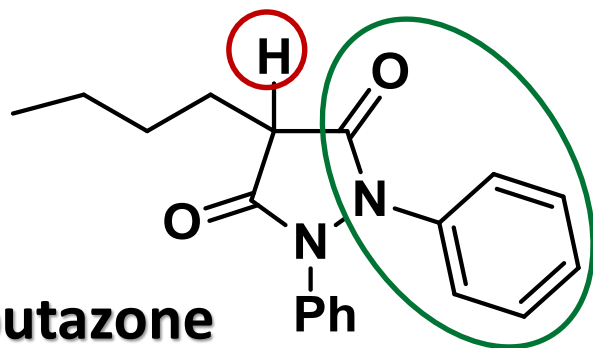


2-aril-1,3-benzotiofen-3-(2H)-one-1,1-diossido

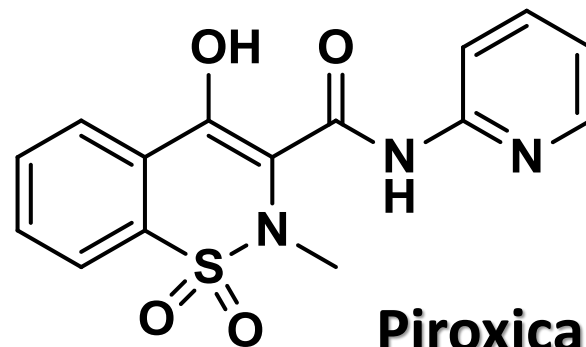


3-ossa-2H-1,2-benzotiazin-4-carbossammide-1,1-diossido

- I risultati ottenuti, insieme alle proprietà del già noto fenilbutazone, portarono allo sviluppo del Piroxicam (Feldene®):

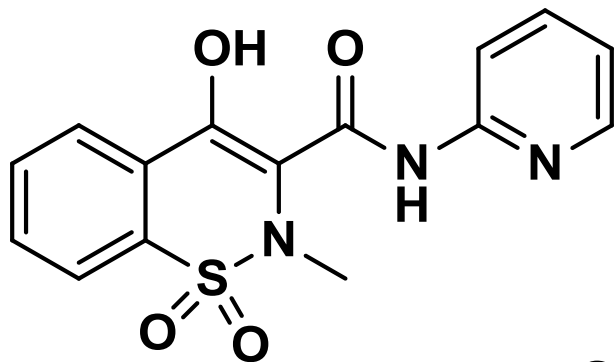


Fenilbutazone

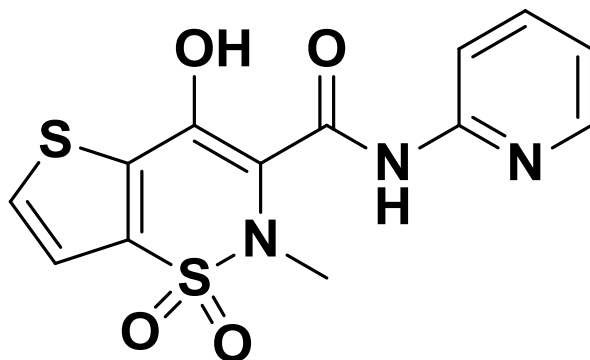


Piroxicam

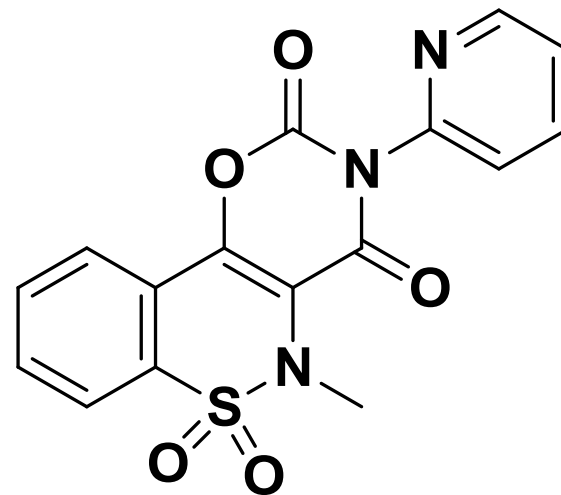
Oxicami



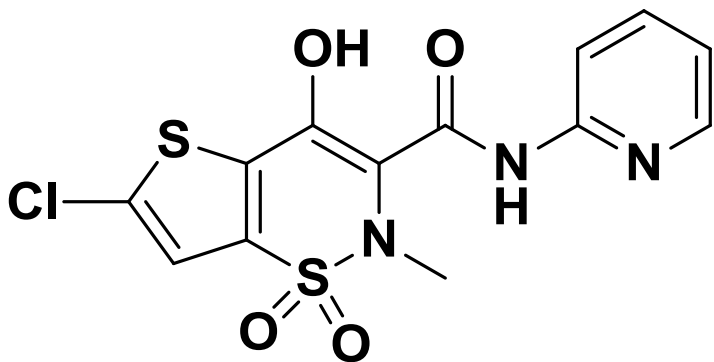
Piroxicam



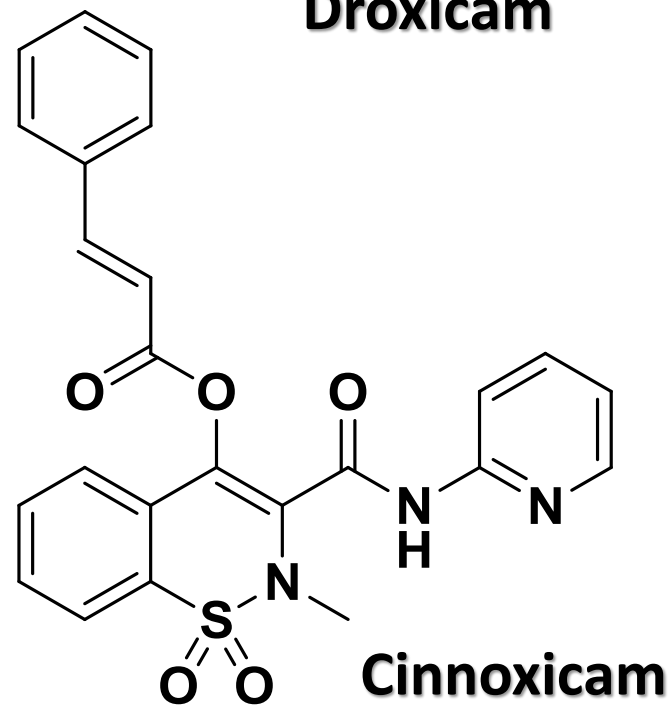
Tenoxicam



Droxicam



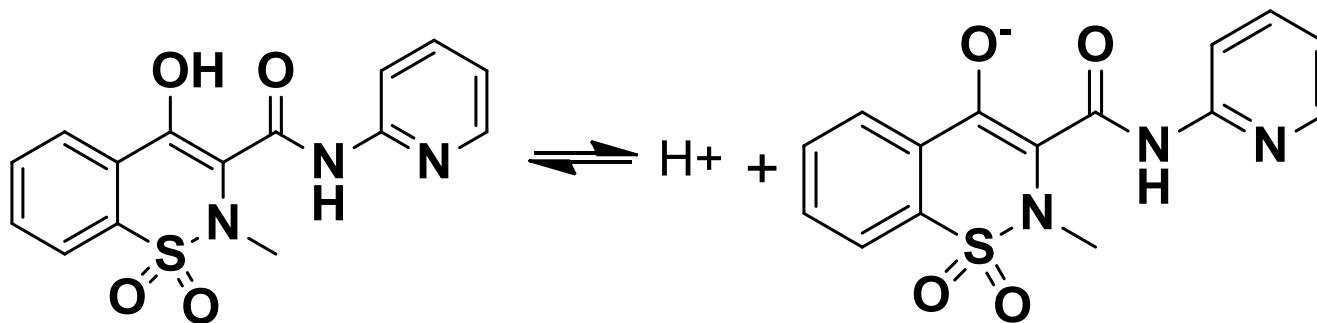
Lomoxicam



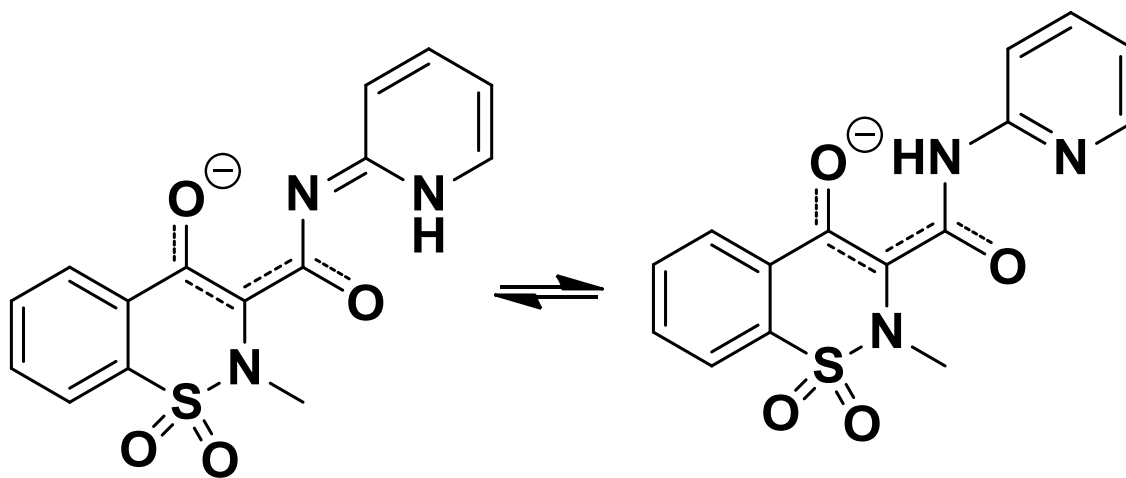
Cinnoxamicam

Oxicami

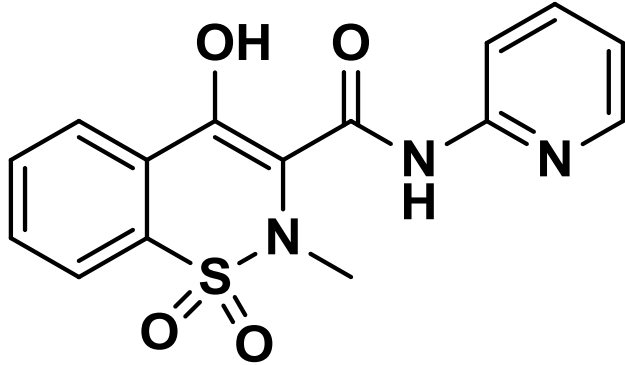
La carica negativa, responsabile dell'interazione con l'Arginina 120, compare nelle varie forme tautomeriche di tali composti



Piroxicam



Oxicami: Piroxicam



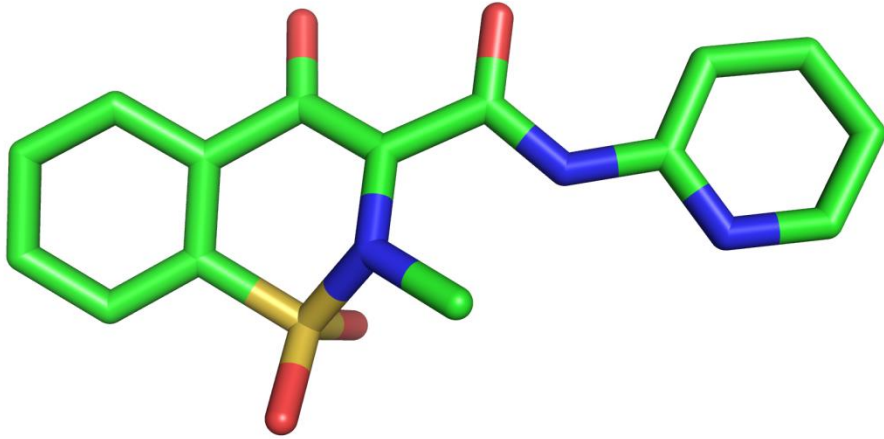
Usi clinici:

- Trattamento di patologie infiammatorie degenerative quali artrite reumatoide, osteoartrite e spondilite anchilosante
- Applicazione topica per il trattamento di dolori muscolo-scheletrici ed articolari

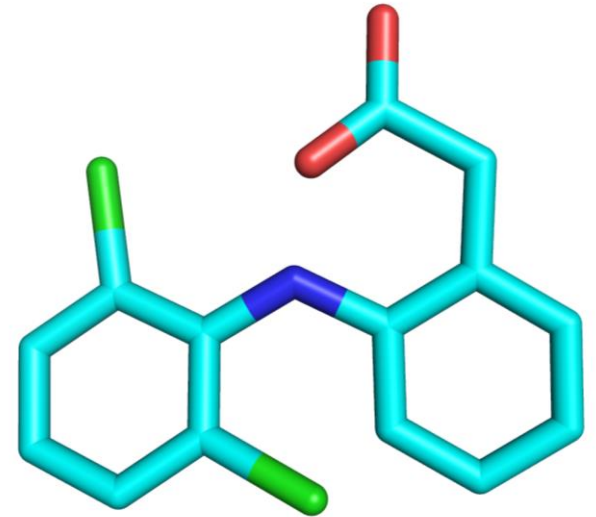
Effetti collaterali:

- Incidenza di eventi avversi gastrointestinali e cutanei gravi maggiore rispetto agli altri FANS non selettivi

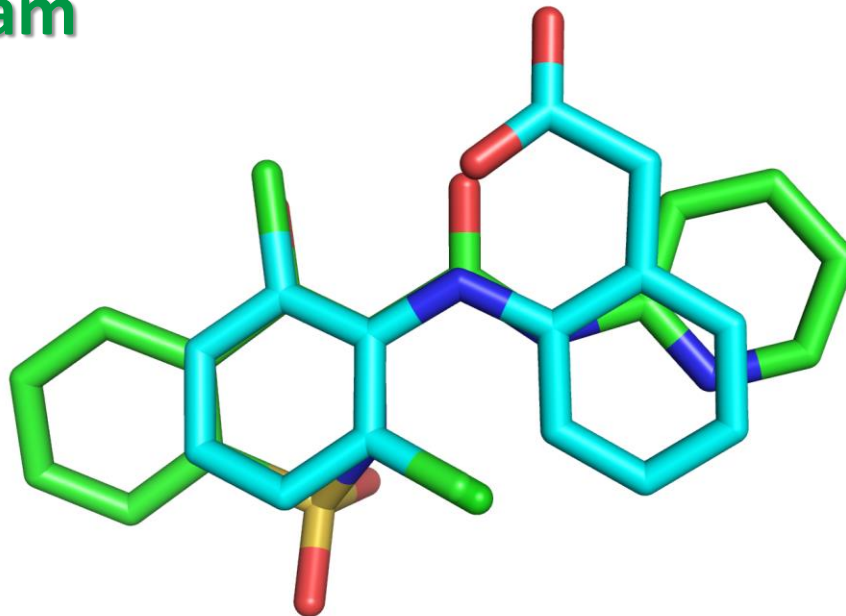
Oxicami



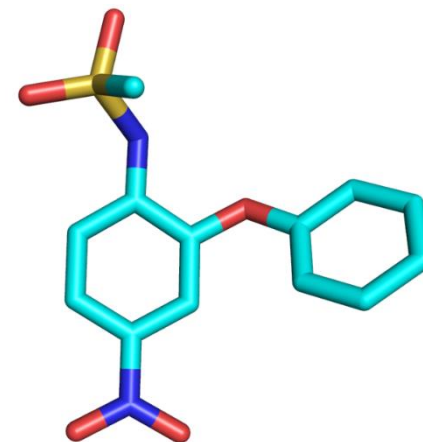
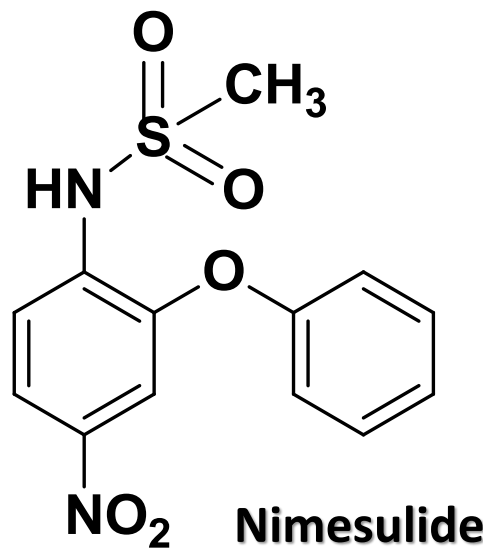
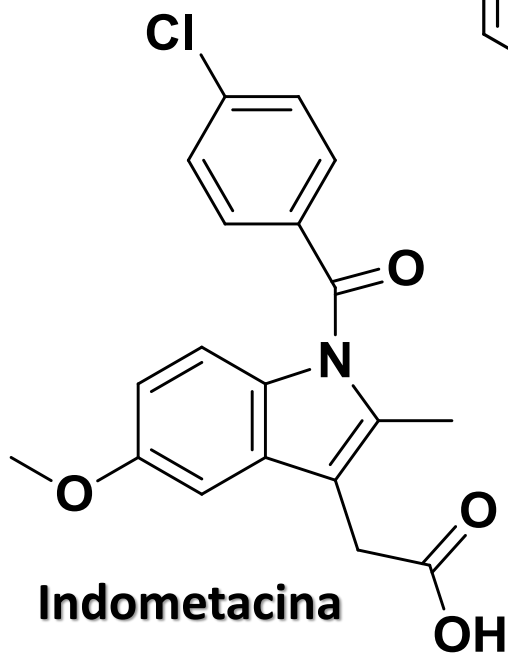
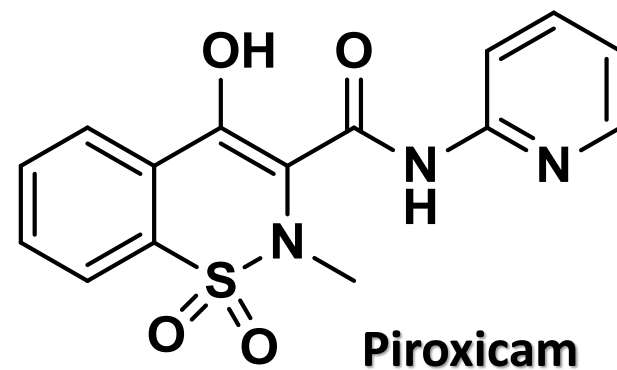
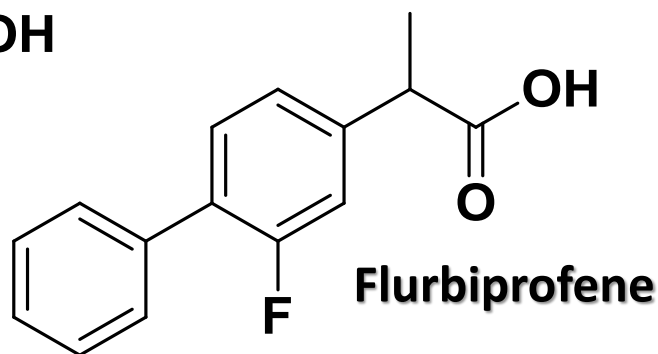
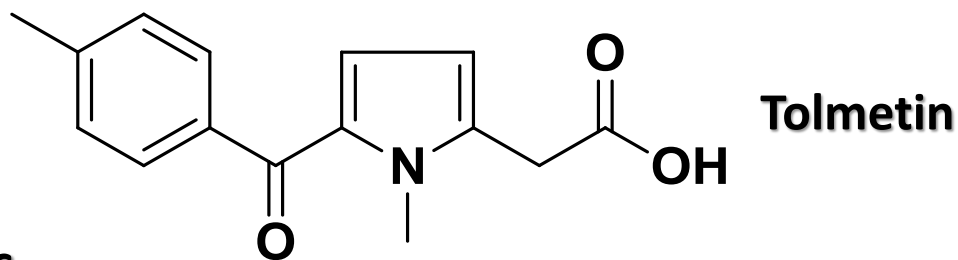
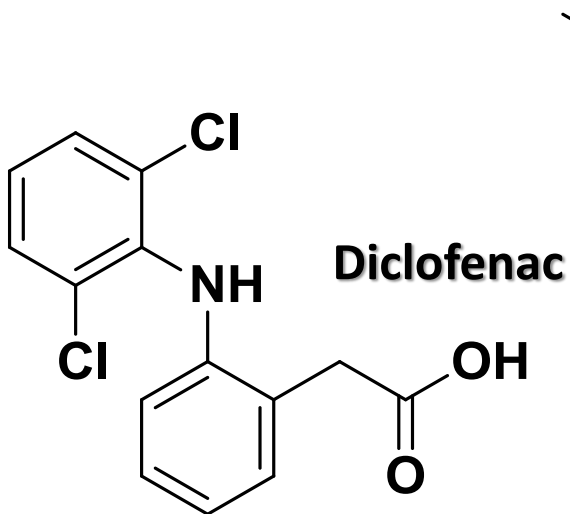
Piroxicam



Diclofenac

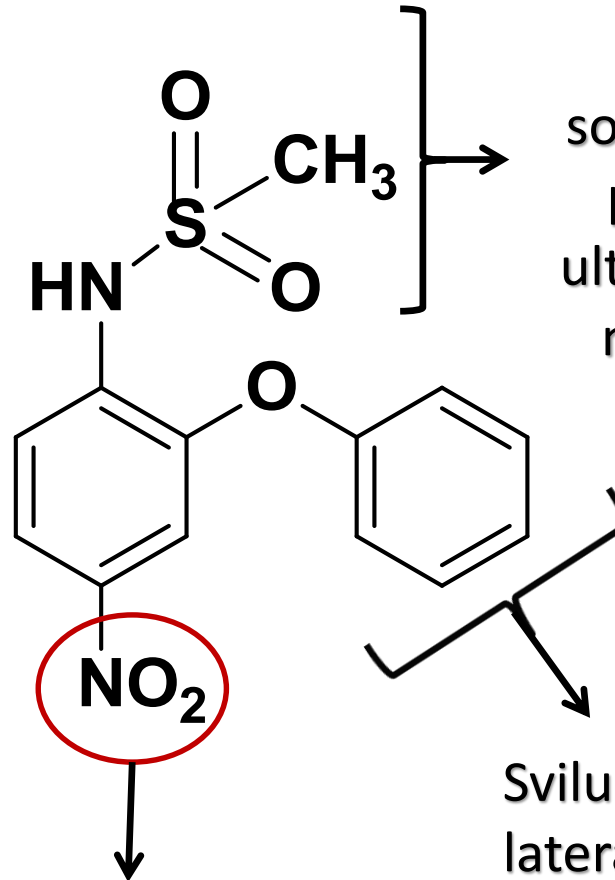
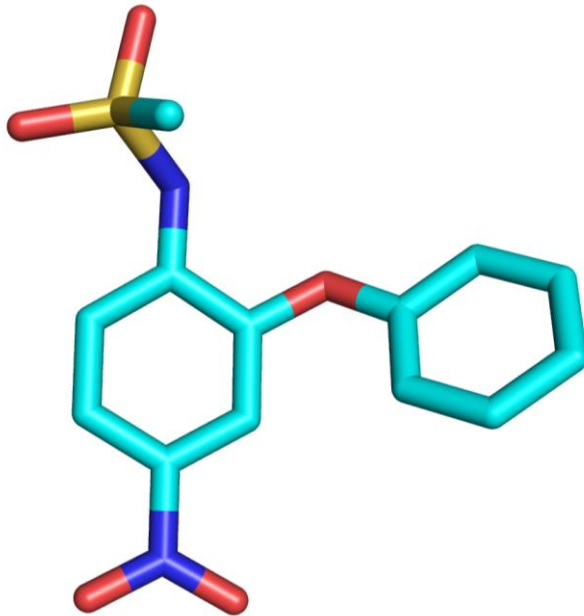


FANS



Arilsolfonammidi

Nimesulide

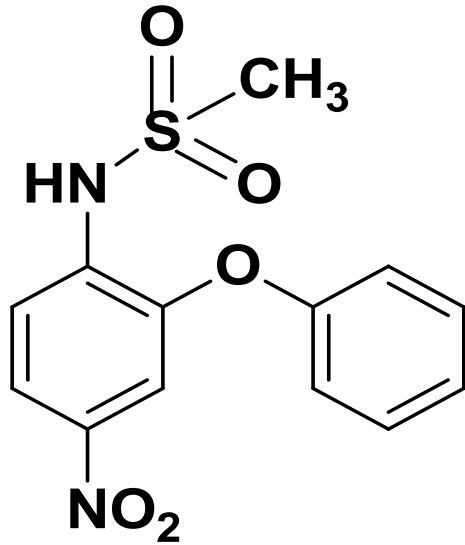


il gruppo solfonammidico permette un ulteriore legame nel sito attivo

Sviluppo molecolare laterale ruotabile che conferisce una certa selettività COX-2

Sostituzione del gruppo carbossilico degli acidi arilacetici con il gruppo nitro che arreca una parziale carica negativa.

Nimesulide



Aulin® 100 mg
granulato per
sospensione orale

M01AX17 nimesulide



30 bustine

Farmacologia:

- Potente azione analgesica e antipiretica
- Inibisce preferenzialmente la COX-2 → si colloca a metà strada tra i FANS tradizionali ed i COX-2 selettivi (COXIBs)

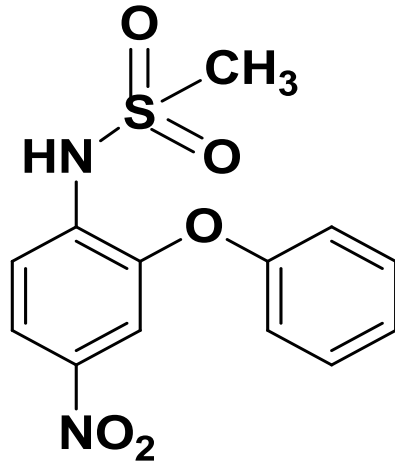
Usi clinici:

- Trattamento del dolore acuto in ambito odontoiatrico, otorinolaringoiatrico,
- ginecologico e reumatologico

Effetti collaterali:

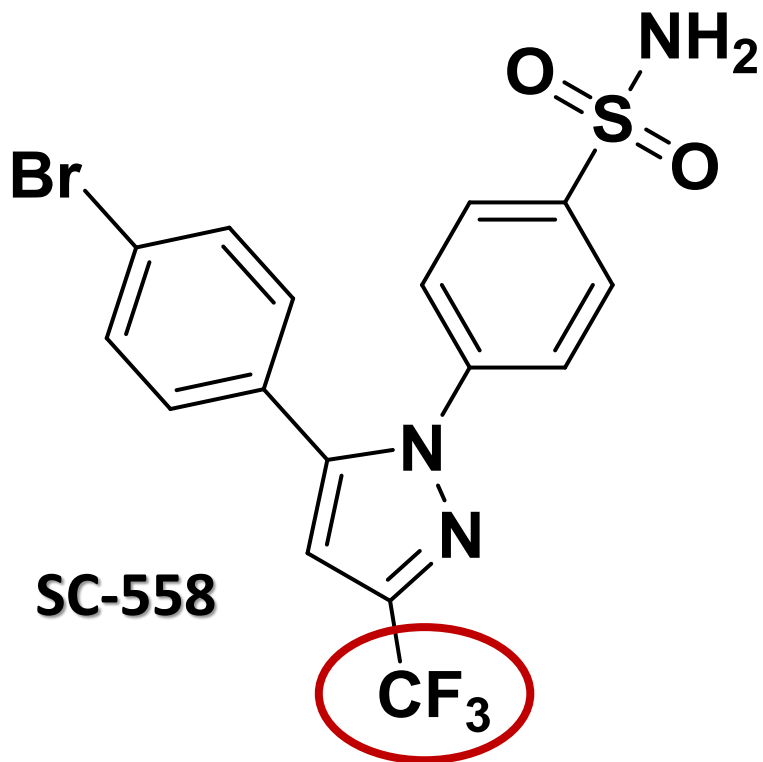
- Meno gastrolesiva di altri FANS.
- **Tossicità epatica acuta**

Nimesulide: Tossicità Epatica



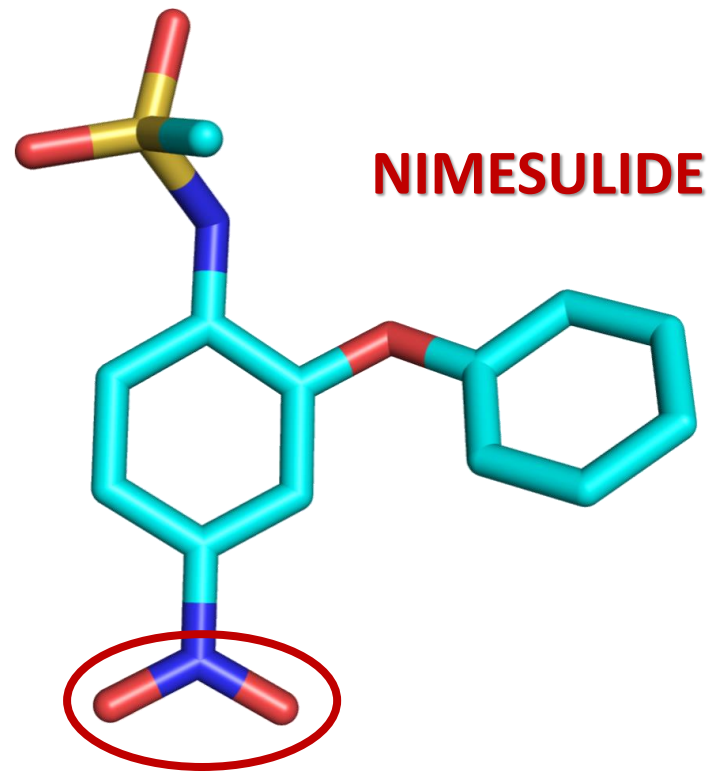
- Il 18 marzo 2002 la Agenzia nazionale finlandese sui farmaci dispose il ritiro dal mercato della nimesulide a seguito di 109 segnalazioni avverse al farmaco, 66 delle quali concernenti reazioni epatiche molto gravi
- Nel settembre 2007 l'EMA riconfermò il positivo rapporto beneficio/rischio della nimesulide, ma pose alcune condizioni riguardo l'uso e il confezionamento di nimesulide, fissando il **limite massimo a 15 giorni di trattamento**
- La dispensazione del farmaco in Italia è soggetta a notevoli restrizioni ed il suo utilizzo limitato esclusivamente alle condizioni acute.

Arilsolfonammidi



SC-558

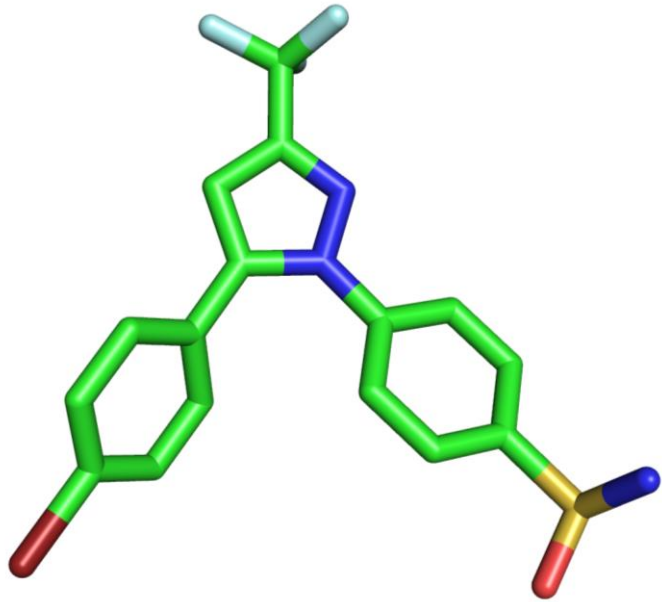
Gruppo CF_3 arreca una parziale carica negativa



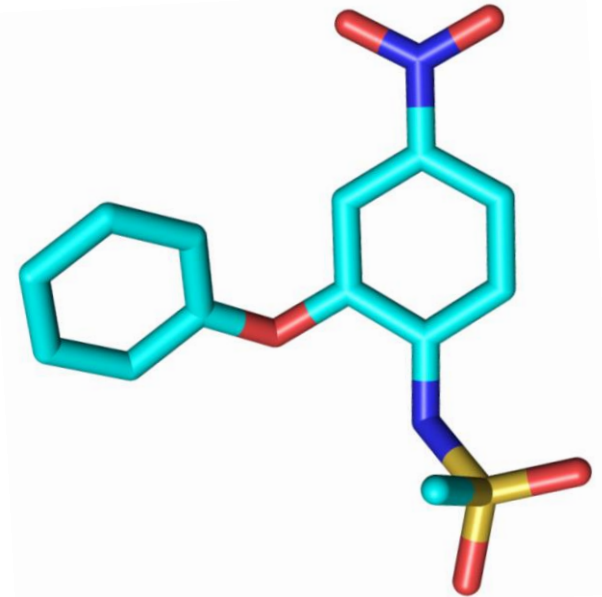
NIMESULIDE

Gruppo nitro arreca una parziale carica negativa

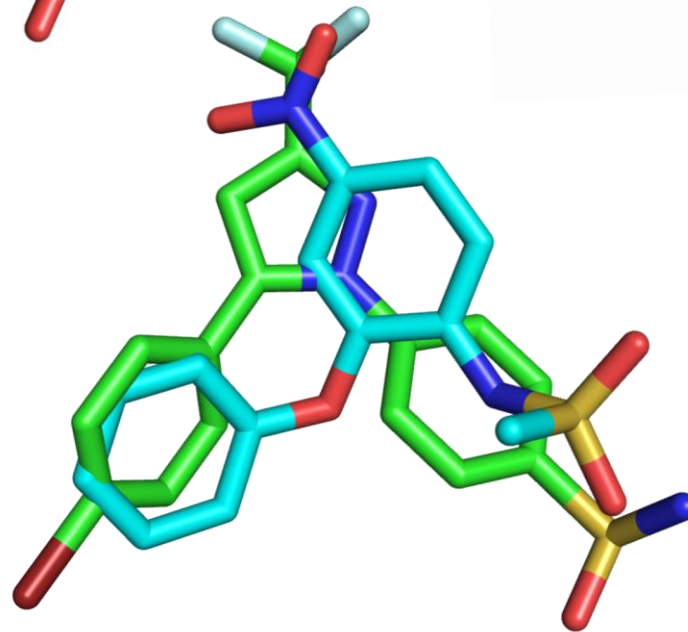
Arilsolfonammidi-Coxib



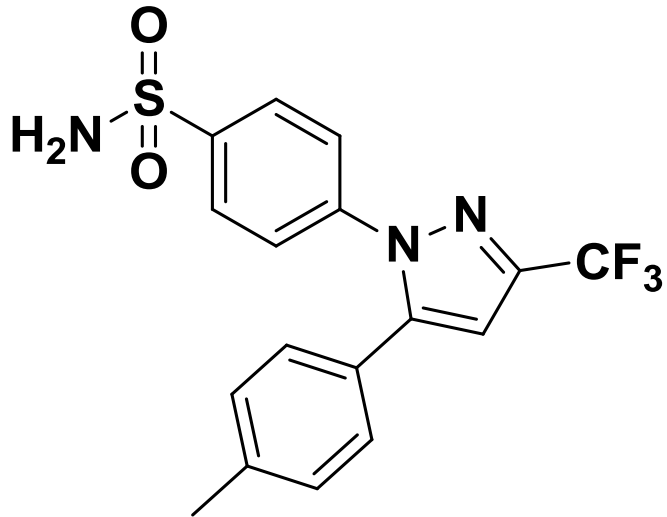
SC-558



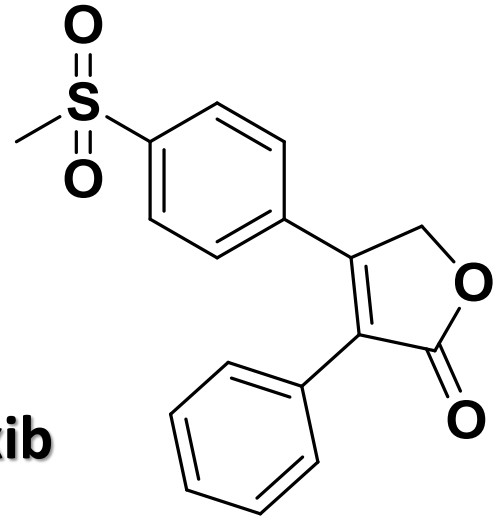
Nimesulide



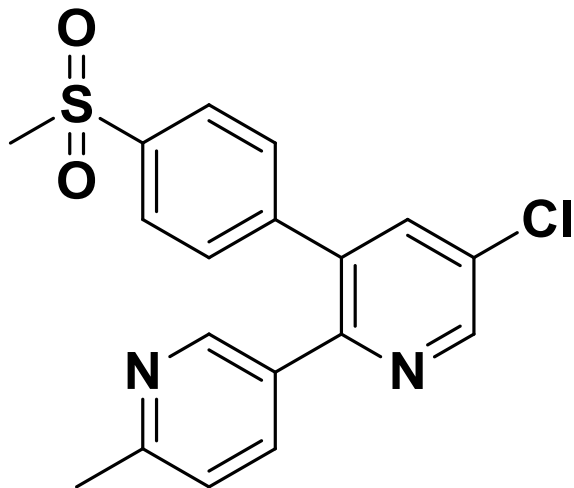
I Coxibs



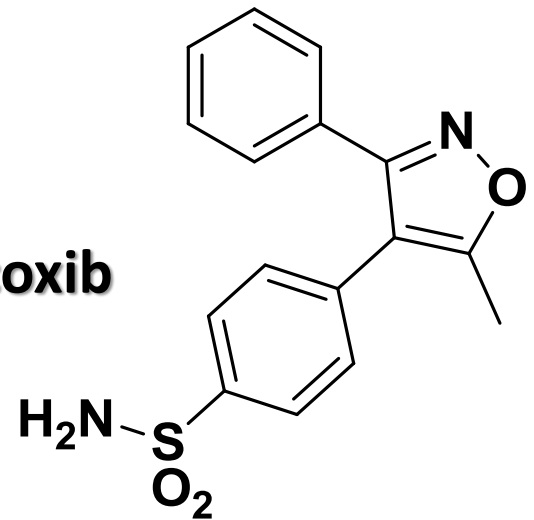
Celecoxib



Rofecoxib

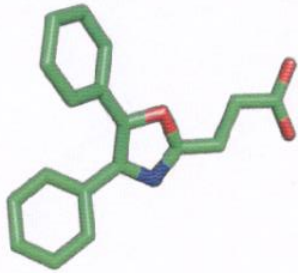


Etoricoxib

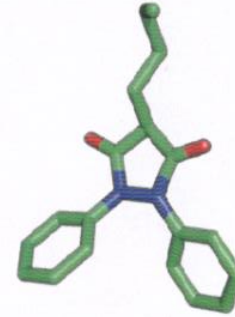


Valdecoxib

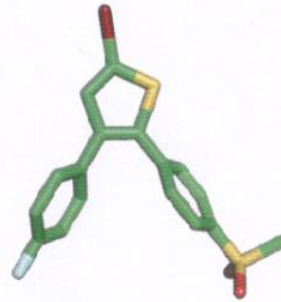
I Coxibs



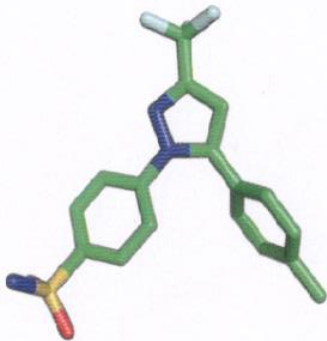
OXAPROZIN



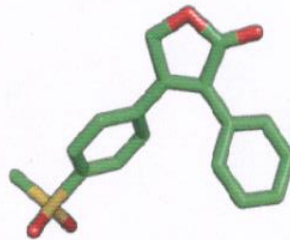
PHENYLBUTAZONE



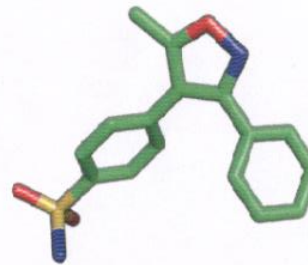
DUP697



CELECOXIB



ROFECOXIB

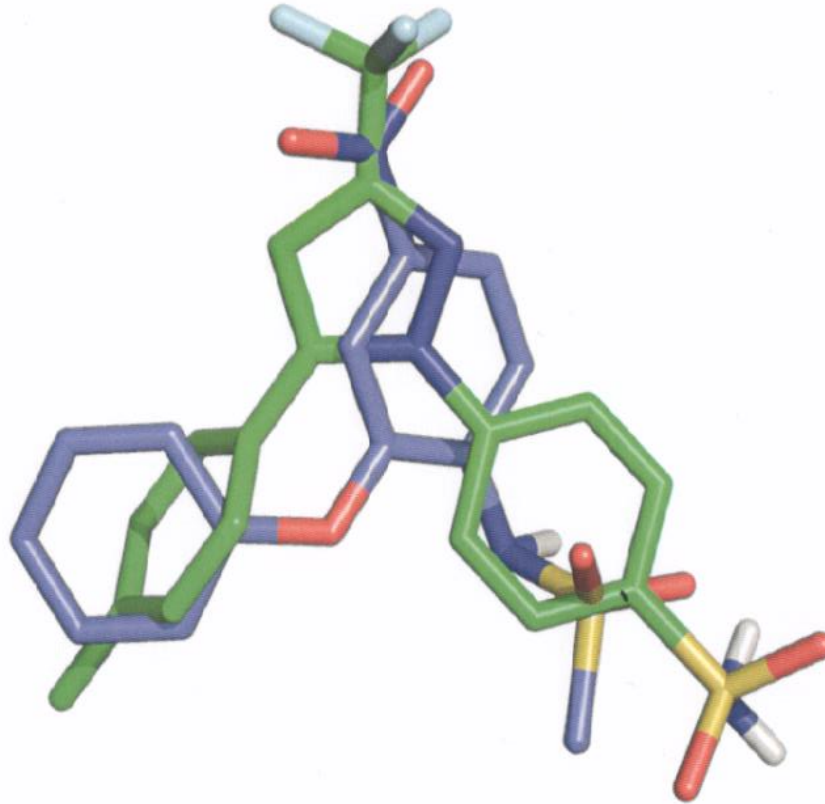


VALDECOXIB

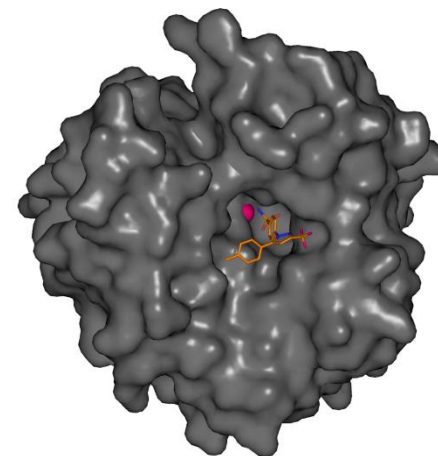
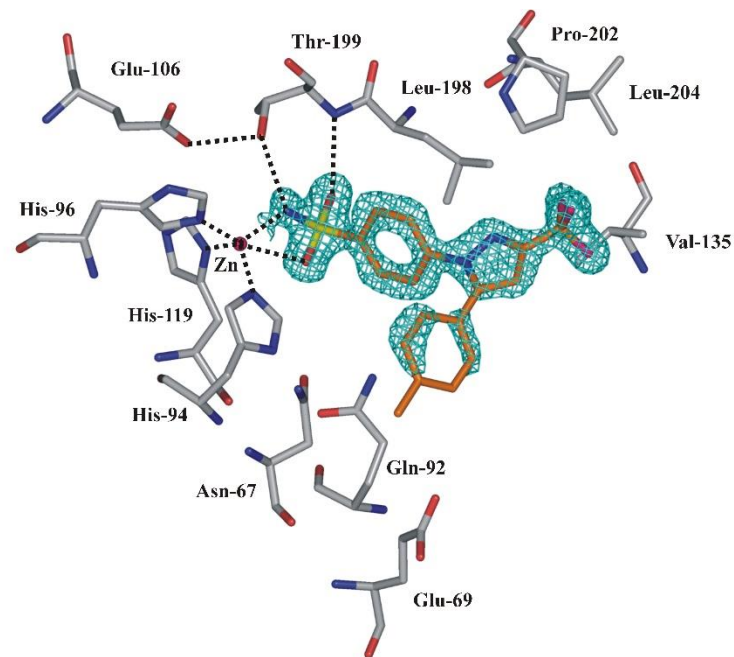
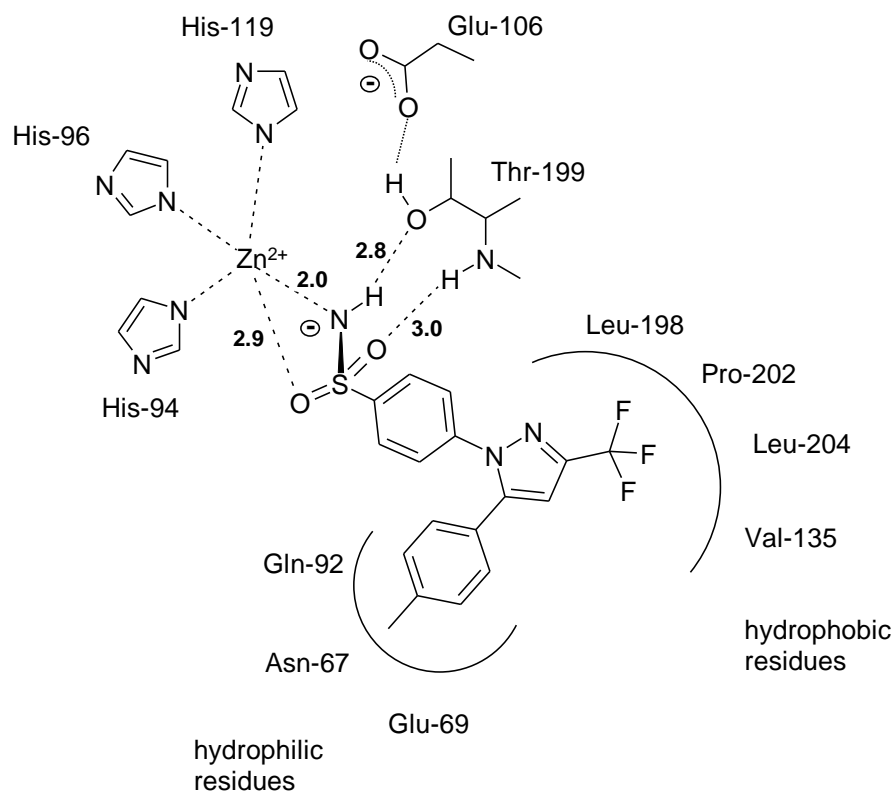


ETORICOXIB

I Coxibs



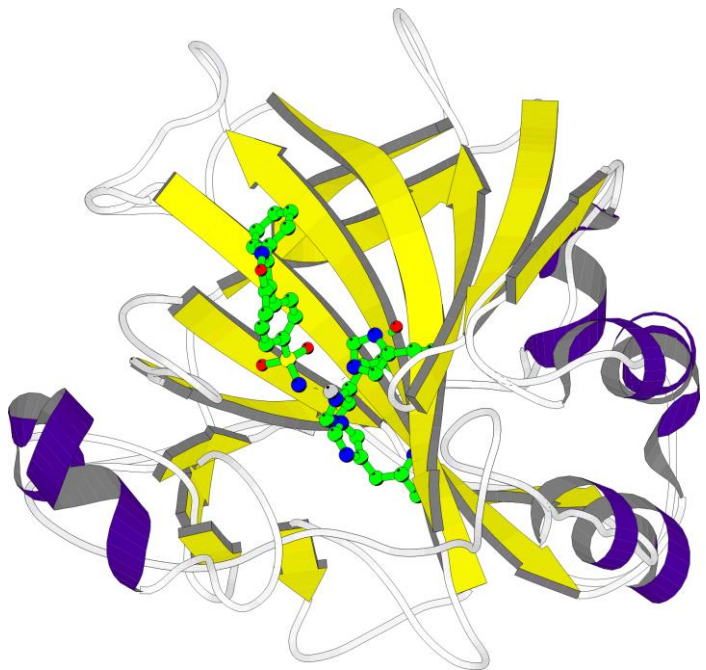
CELECOXIB
NIMESULIDE



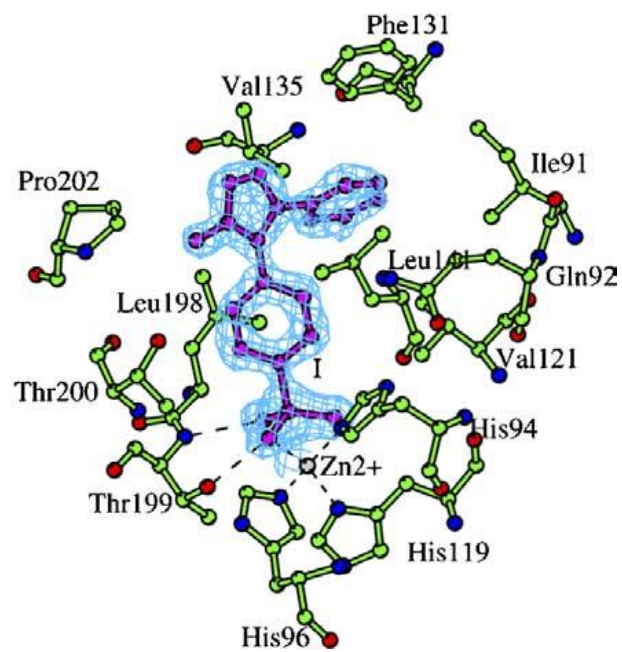
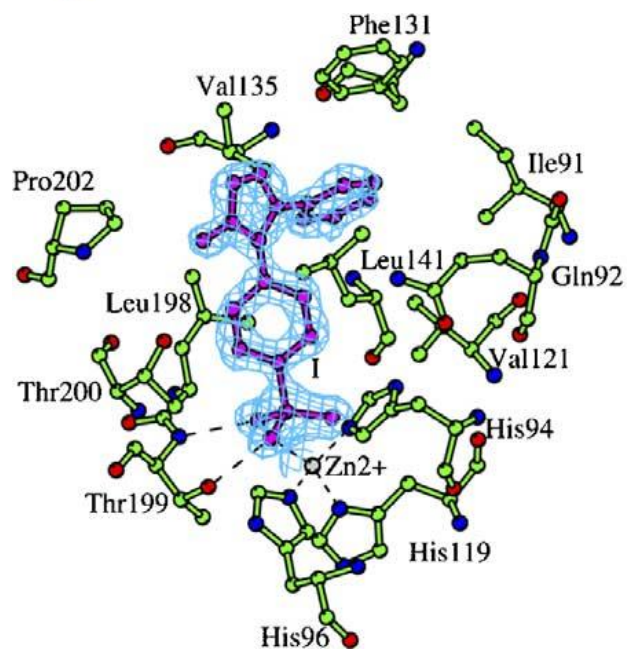
hCA II – celecoxib adduct (1.50 Å resolution)

Weber et al. *J. Med. Chem.* **2004**

Valdecoxib-hCA II adduct (Di Fiore et al 2006)

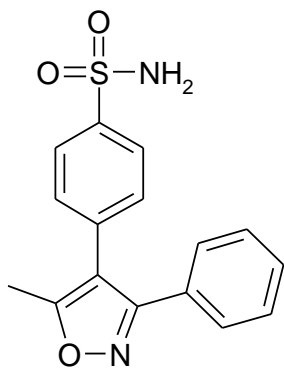


Stereo view of the active site region in the hCA II–valdecoxib complex.

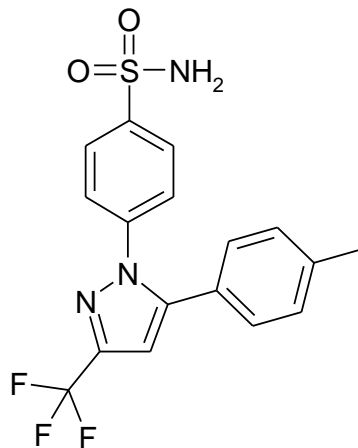


I COXIB inibiscono le anidrasi carboniche (CA)

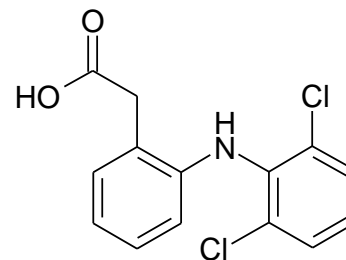
Inhibitor	IC ₅₀ (nM)*			
	hCA I	hCA II	bCA IV	hCA IX
acetazolamide	250	12	70	25
Valdecoxib	54000	43	340	27
Celecoxib	50000	21	290	16
Diclofenac	> 100 μM >	100 μM >	100 μM	> 100 μM



SC872
(Valdecoxib)



Celecoxib



Diclofenac

Selettività COX-1/COX-2

Nella COX-2 la sostituzione di una *Isoleucina* (Ile523) presente nella COX-1 con una *Valina* (Val523) rende accessibile una tasca di legame accessoria assente nella COX-1.



Gli inibitori COX-2 selettivi hanno caratteristiche strutturali tali da potersi legare stabilmente nella tasca accessoria della COX-2. Non sono invece in grado di interagire efficacemente con la COX-1.

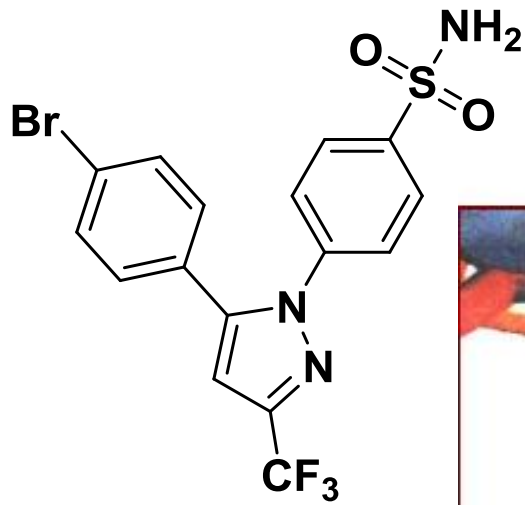


Sono ridotti drasticamente tutti gli effetti collaterali gastrointestinali (dispepsie, ulcere, etc) prodotti dai FANS tradizionali.

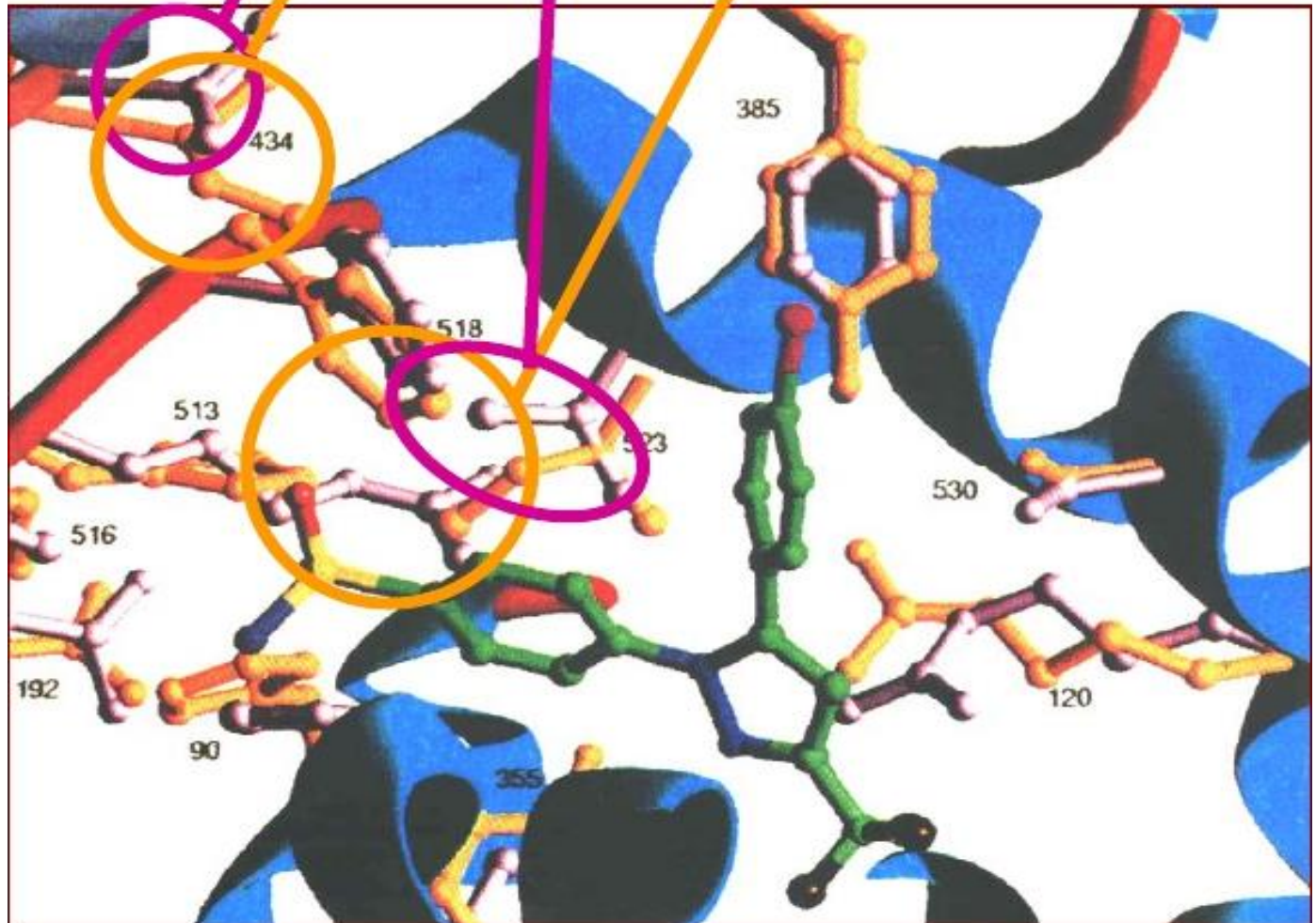
Selettività COX-1/COX-2

VALINA 523 (COX-2)

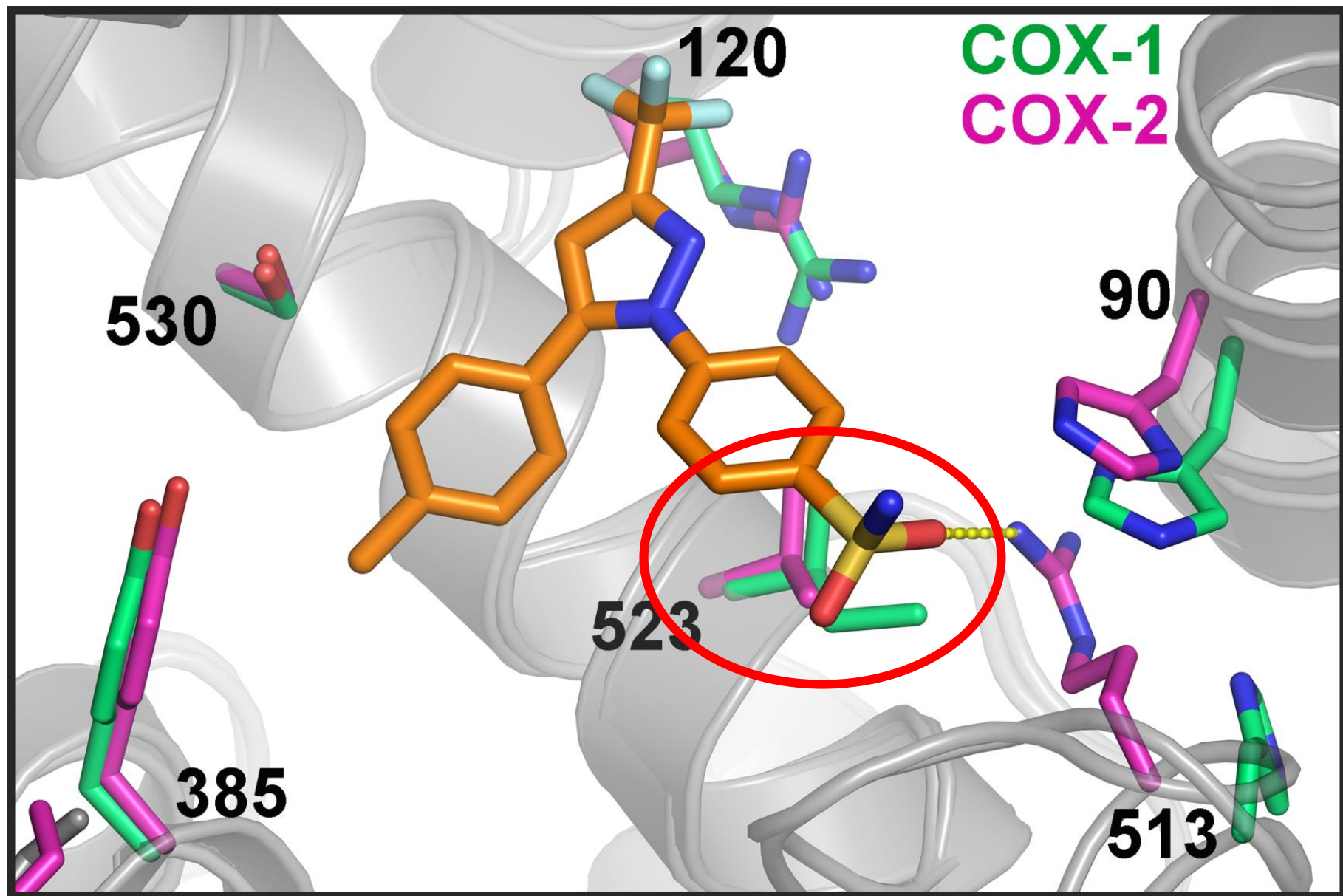
ISOLEUCINA 523 (COX-1)



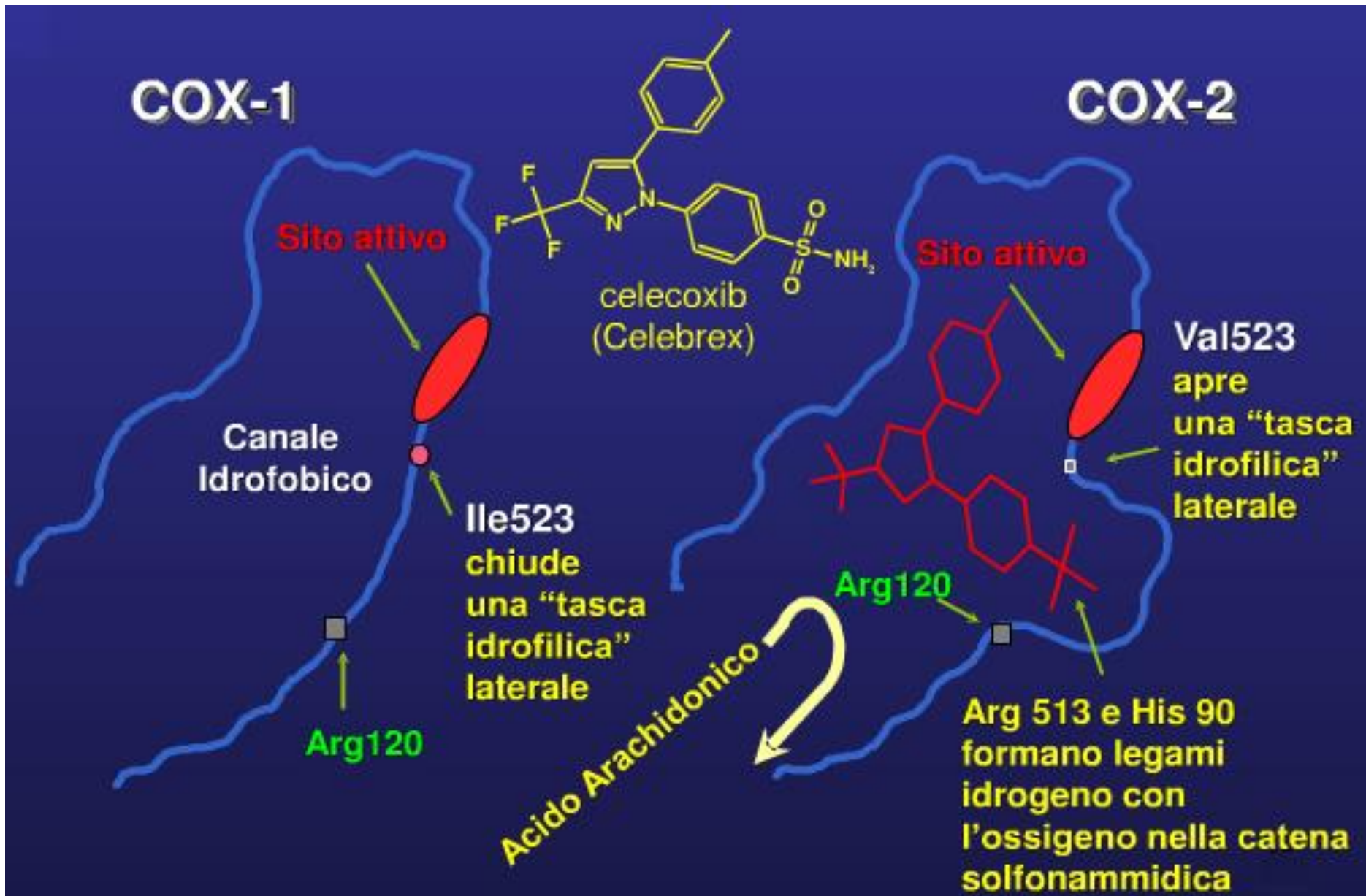
SC-558



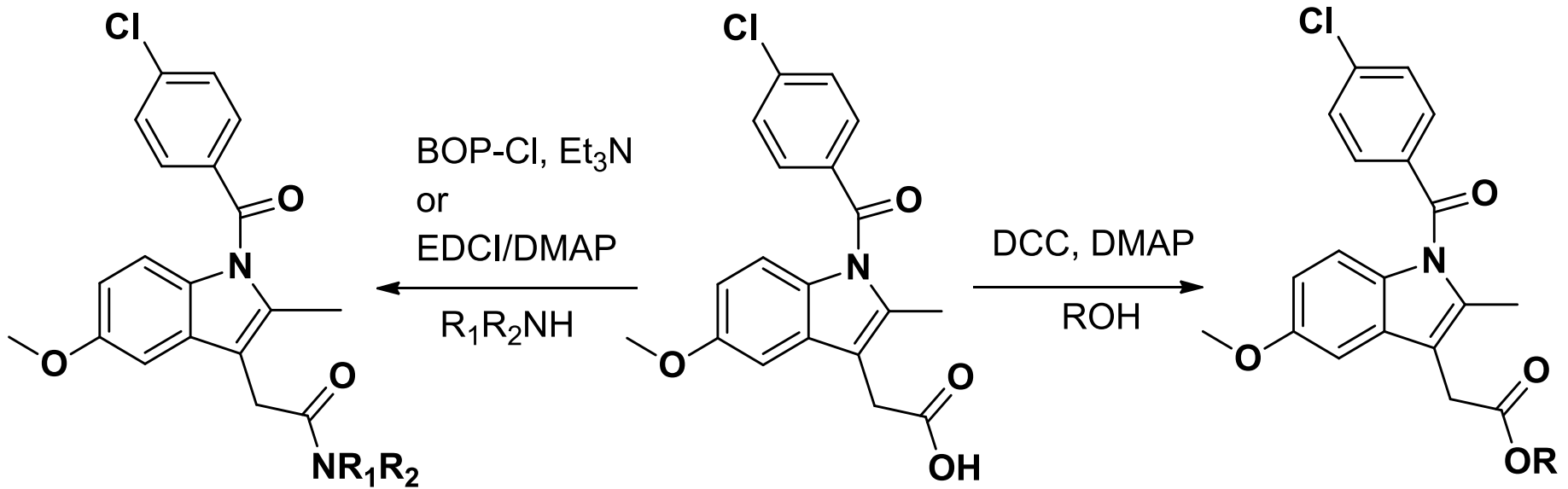
Coxib: SC-558



Selettività COX-1/COX-2



Derivati dell'Indometacina



Indometacina-ammide

Indometacina

Indometacina-estere

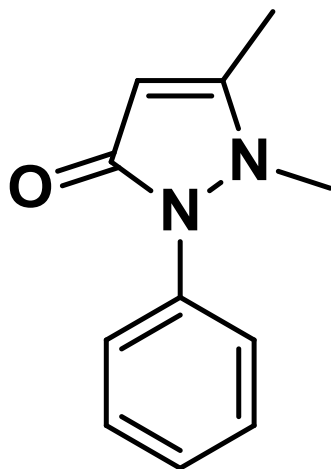
IC_{50} (COX-1) = 59.0 μM
 IC_{50} (COX-2) = 0.10 μM

IC_{50} (COX-1) = 0.08 μM
 IC_{50} (COX-2) = 0.96 μM

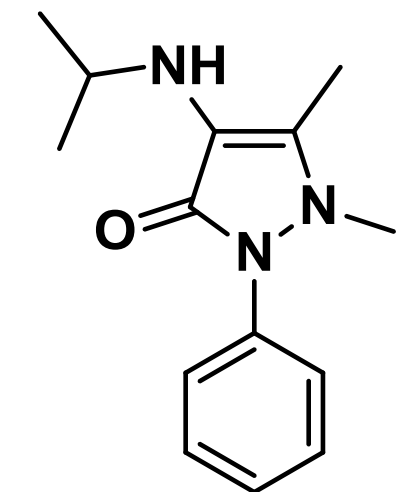
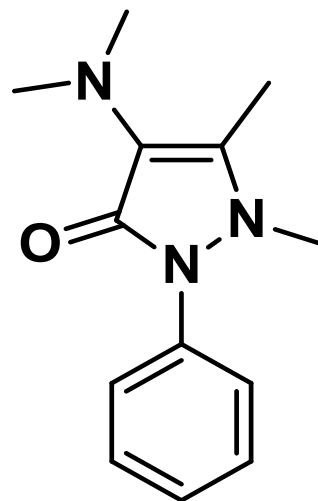
Profarmaco

Derivati Pirazolonici

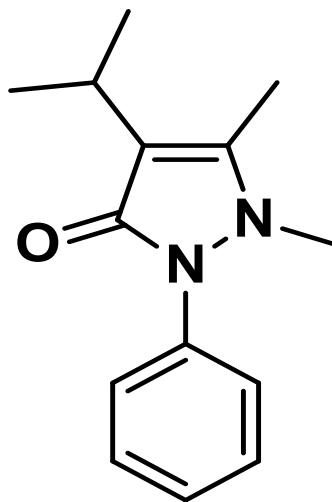
Fenazone



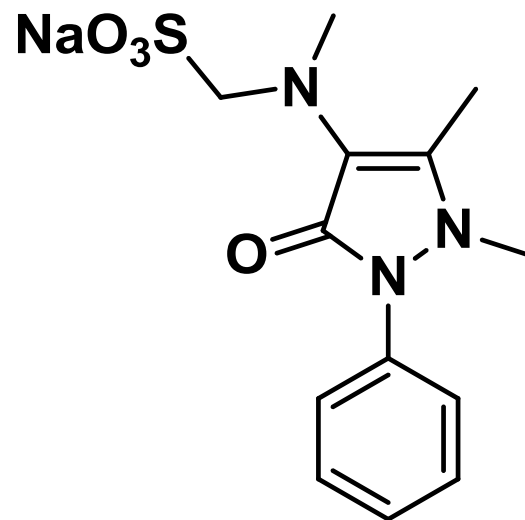
Amminofenazone



4-n-Propilfenazone

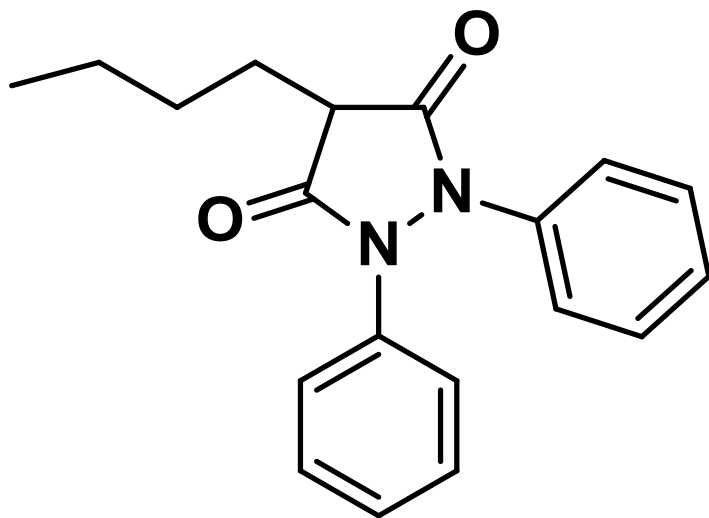
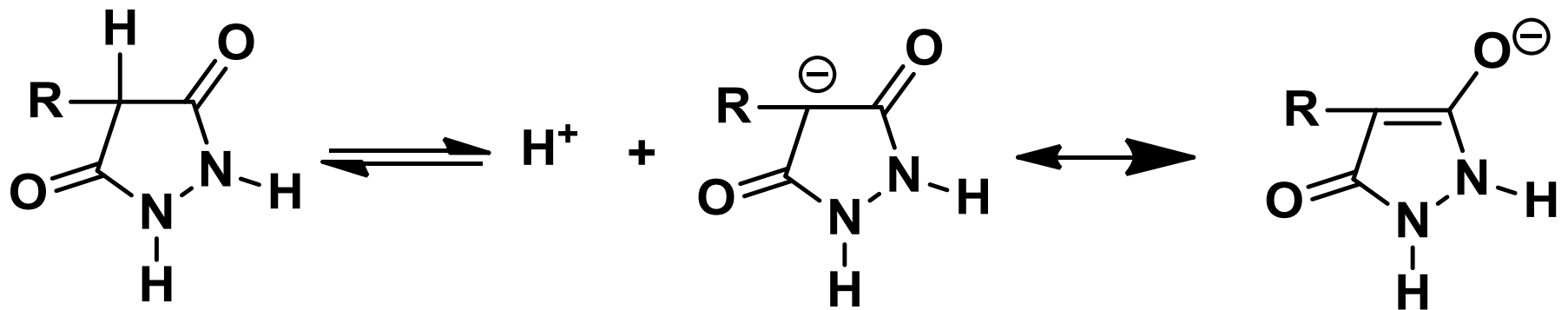


Propifenazone

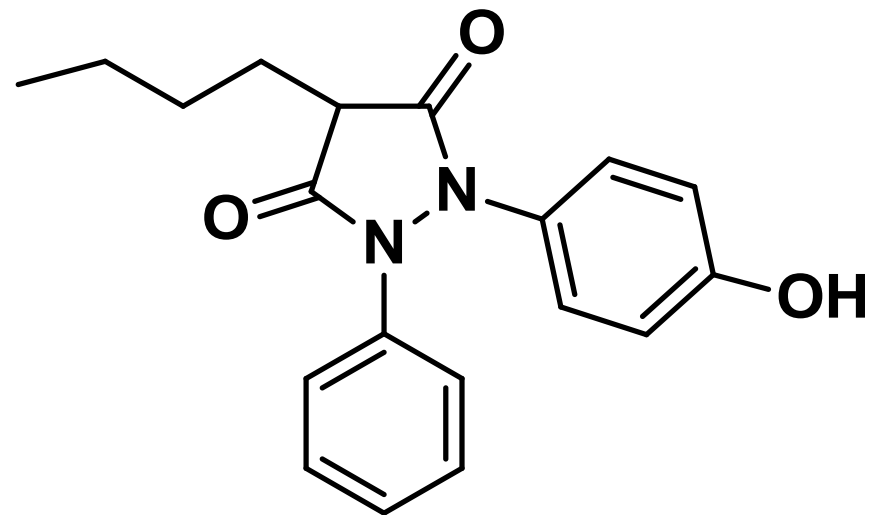


Noramidopirina

Derivati Pirazolidindionici

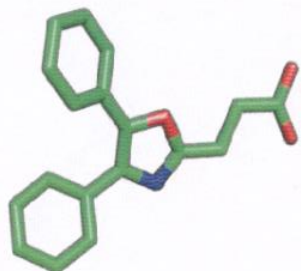


Fenilbutazone

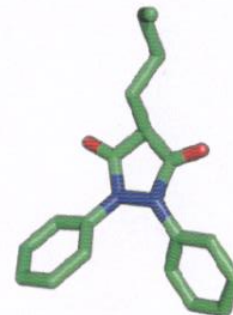


Ossifenbutazone

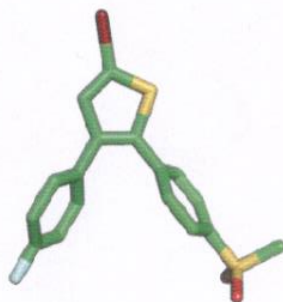
Pirazolidindionici vs Coxibs



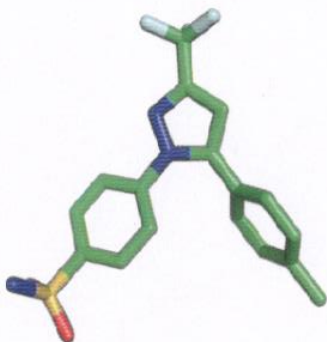
OXAPROZIN



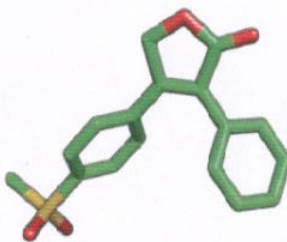
PHENYLBUTAZONE



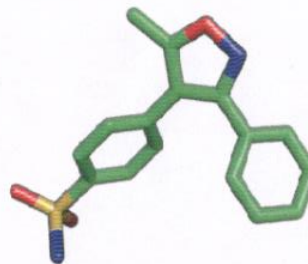
DUP697



CELECOXIB



ROFECOXIB

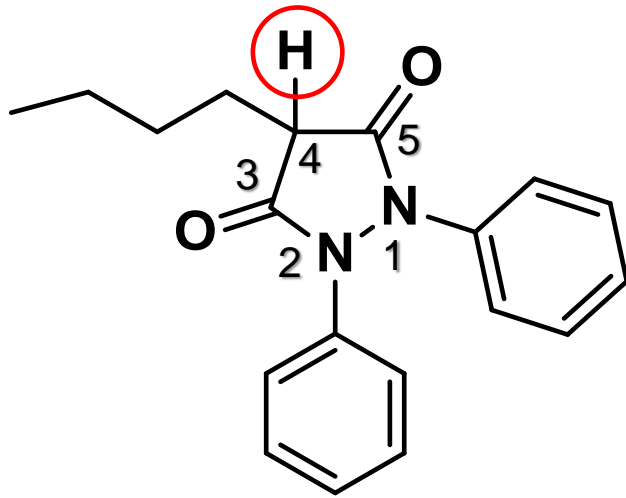


VALDECOXIB



ETORICOXIB

Relazioni struttura-attività



Fenilbutazone

- La funzione acida **β -dicarbonilica** è essenziale per l'attività \rightarrow la sostituzione dell'atomo di H in 4 elimina l'attività.
- Il gruppo butilico può essere sostituito con uno a tre atomi di C (anche insaturo)
- Le p-sostituzioni sull'anello 1 sono tollerate ma non migliorano l'attività.

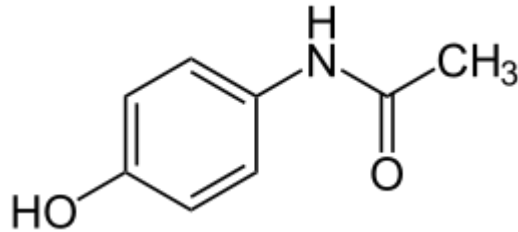
- Gli anelli aromatici non sono planari, ma formano un angolo di 45°
- Il gruppo alchilico si dirige verso la stessa direzione del fenile in 2
- L'eliminazione di entrambi i fenili annulla l'attività.

Farmaci COX-2 Selettivi: Note

- Gli inibitori “selettivi” della COX-2 esercitano azione antinfiammatoria con lievi effetti collaterali a livello gastrointestinale rispetto ai FANS non selettivi
- Caratteristica dei COX-2 preferenziali è, inoltre, la diminuita attività antiaggregante che li differenzia dai FANS tradizionali
- Recenti studi hanno tuttavia dimostrato che in realtà **non vi sono grandi vantaggi nell'uso dei COXIB** rispetto ai FANS tradizionali
- Infatti, con la loro somministrazione è **diminuito solo in parte lo sviluppo di gastrite**, a fronte di un **costo molto maggiore**
- Inoltre, **i coxib sono associati ad un aumento del rischio di eventi cardiovascolari** (es. infarto del miocardio)
- Per tale ragione i coxib **devono essere usati per terapie di breve durata e con molta cautela in soggetti cardiopatici e a rischio cardiovascolare**, restando farmaci di seconda scelta rispetto ai FANS tradizionali (es. ibuprofene), molto più economici, e di cui si conoscono bene gli effetti avversi

Paracetamolo: debole inibitore della COX-1

Probabilmente inibisce COX-3



- Il **paracetamolo** è il farmaco d'elezione per il trattamento della **febbre** (antipiretico), poiché non presenta effetti collaterali gastrointestinali e, diversamente dall'aspirina, non è correlato alla sindrome di Reye nei bambini; controindicato in caso di patologie epatiche

Il paracetamolo non è da considerarsi un FANS. Non ha infatti attività antiaggregante e la sua attività antinfiammatoria è molto debole.

Il citocromo P450 trasforma il paracetamolo in **N-acetilbenzochinoneimmina: EPATO-TOSSICITA**

FANS: Linee Guida

- Il **paracetamolo** è il farmaco d'elezione per il trattamento della **febbre** (antipiretico), poiché non presenta effetti collaterali gastrointestinali e, diversamente dall'aspirina, non è correlato alla sindrome di Reye nei bambini; controindicato in caso di patologie epatiche
- L'**acido acetilsalicilico** a bassi dosaggi (75-100 mg/die) è il FANS d'elezione per l'effetto **anticoagulante piastrinico**; controindicato ai bambini al di sotto dei 12 anni
- I FANS più frequentemente prescritti che presentano il più **alto rischio di gastrolesività** sono: **ketorolac, meloxicam, piroxicam, indometacina, ketoprofene, naprossene**; **rischi minori** per **diclofenac** e **naproxene**, e ancor più bassi per **l'ibuprofene**
- Farmaci di prima scelta per una **analgesia a breve termine** sono **l'aspirina, il paracetamolo** e **l'ibuprofene**
- Farmaci ad **azione più potente e di maggiore durata** - perciò utili nel dolore cronico - sono il **diflunisal, il naprossene** ed il **piroxicam**
- Acido Acetilsalicilico escluso, per diversi FANS (es. diclofenac ed ibuprofene, ma soprattutto COX-2 selettivi) è stato segnalato un **aumento del rischio cardiovascolare** associato al trattamento prolungato
- Tale rischio sembra essere inferiore per il naprossene