

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC  
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

*Интегрисане академске студије фармације*

В20 Фармацевтска хемија 2

*8. Нестероидни антиинфламаторни лекови*

наставник:

доц. др Марина Мијајловић

# Бол

- Непријатан сензорни и емоционални доживљај повезан са актуелним или потенцијалним оштећењем ткива.
- Класификација бола:
  - ❖ Према етиологији
  - ❖ Локализацији
  - ❖ Понашању у времену
  - ❖ Јачини
  - ❖ Патогенези

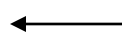
## Акутни бол

Оштећење ћелија —————> Ослобађање инфламаторних медијатора



Стимулација нервних  
завршетака

Ослобађање  
пептида

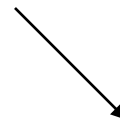


**ИНФЛАМАЦИЈА**

Хроничан бол  
(траје најмање 3 месеца)

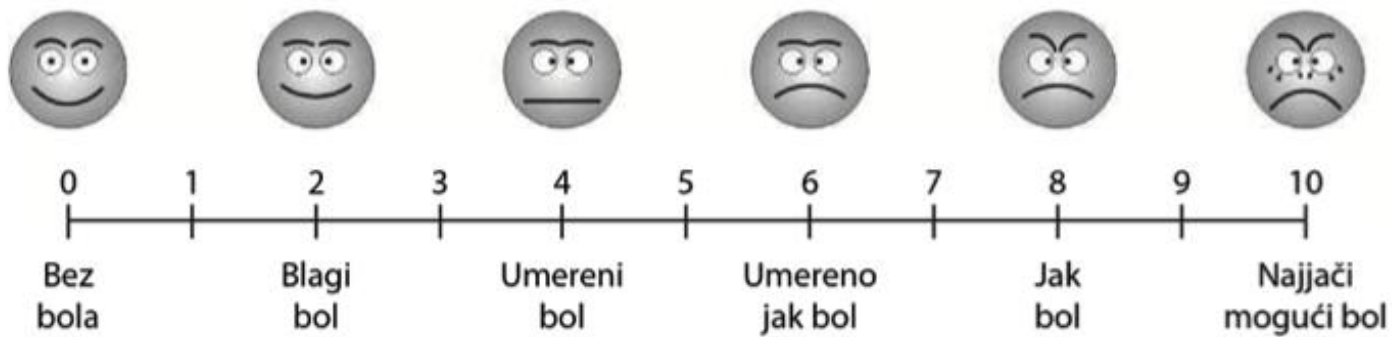


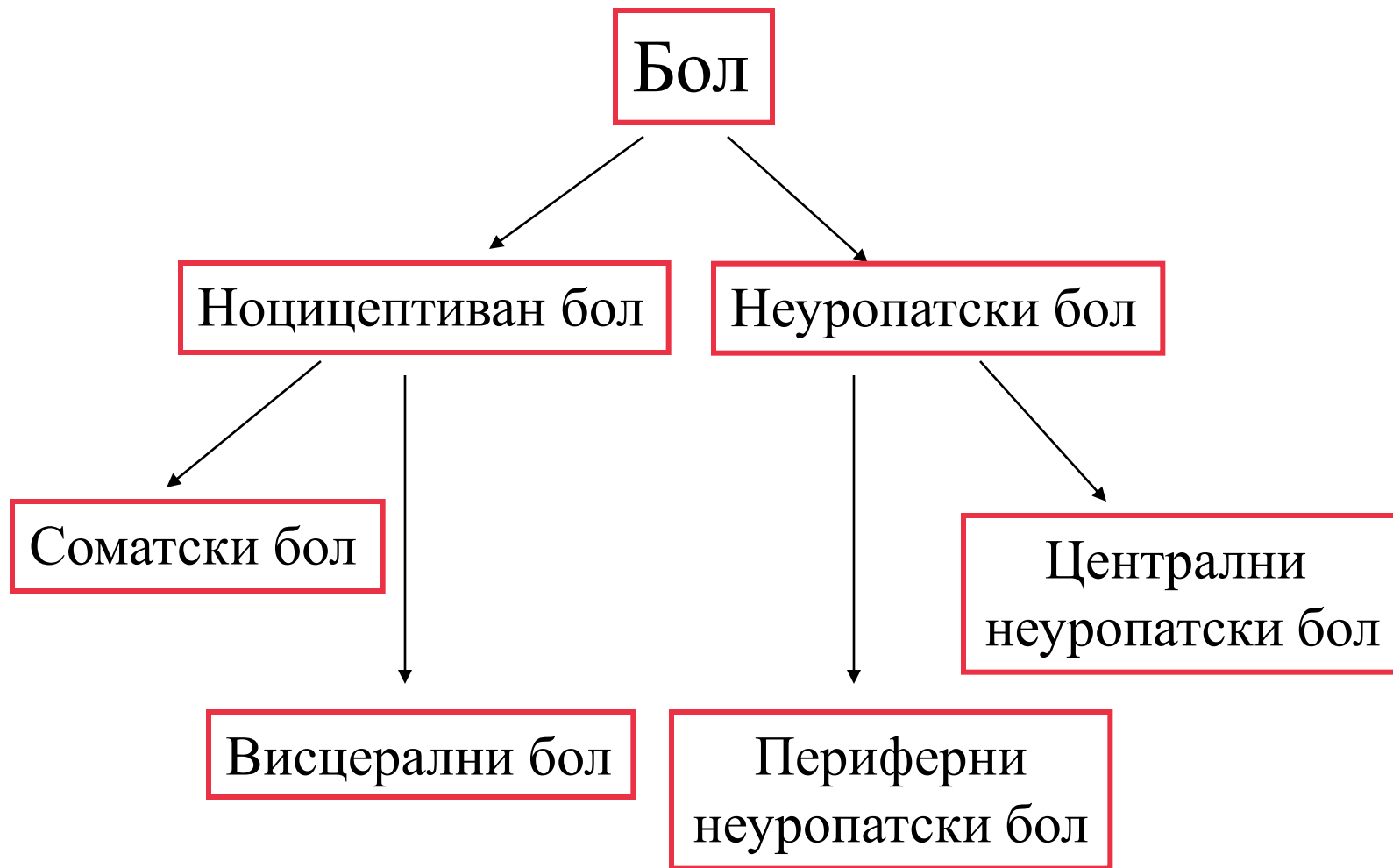
Неканцерски бол



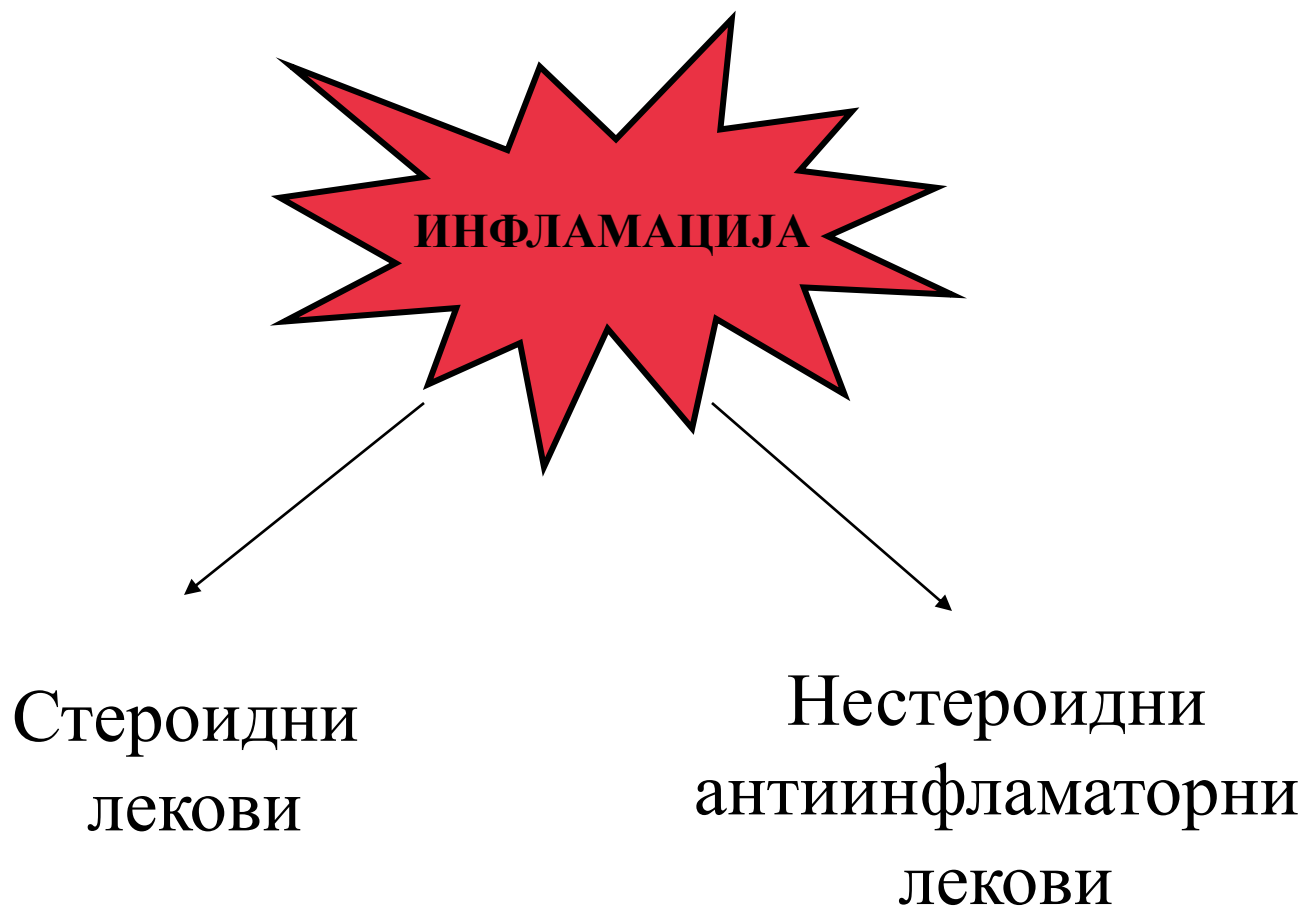
Канцерски бол

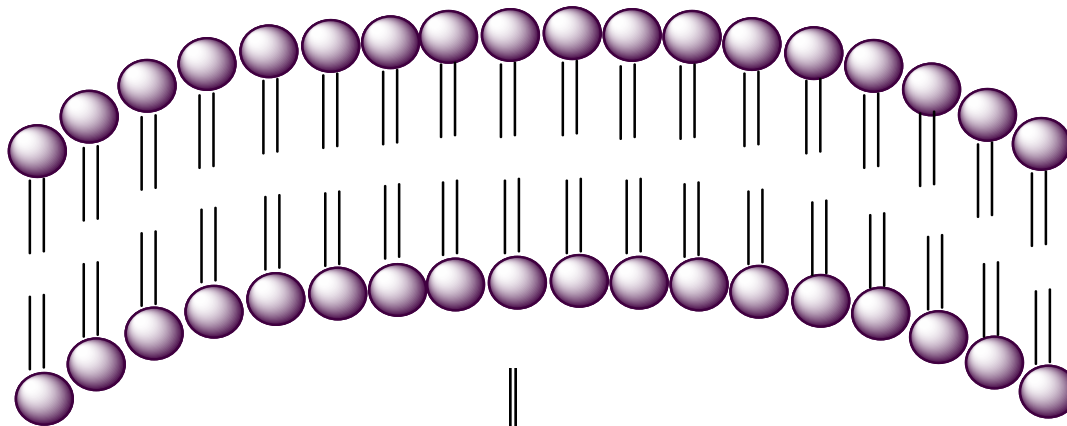
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----



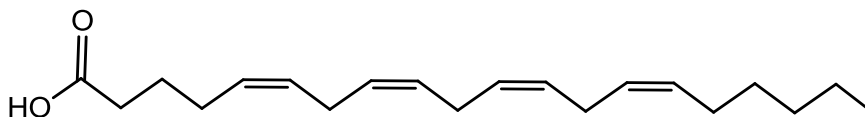


Протективни одговор који има за циљ да елиминише иницијални узрок повреде ћелије, као и некротично ткиво настало његовим деловањем.

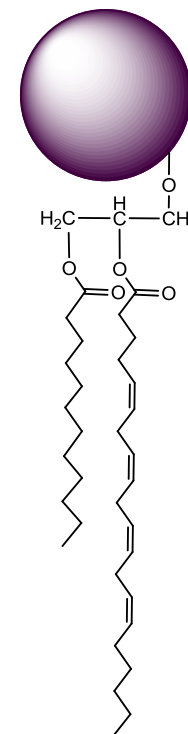




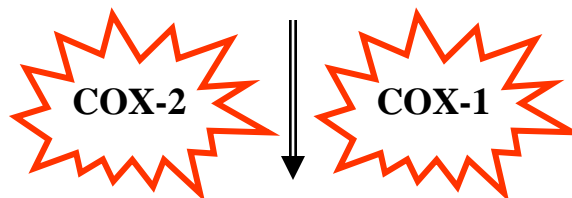
фосфолипаза A<sub>2</sub>



липооксигеназа



Леукотриени



PGG<sub>2</sub>

простациклин  
синтетаза

тромбоксан  
синтетаза

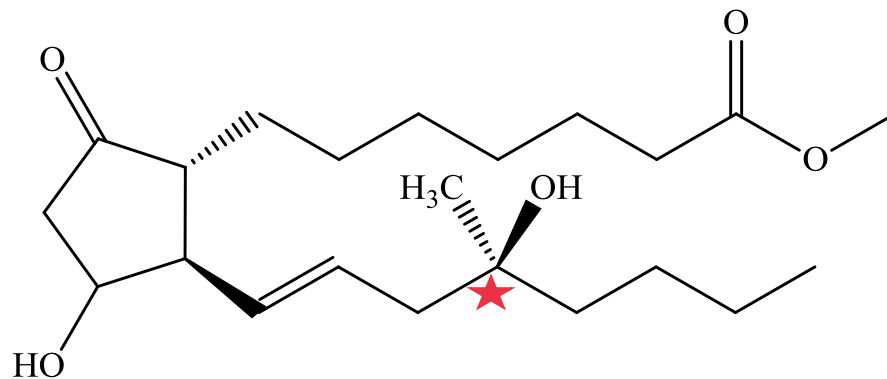
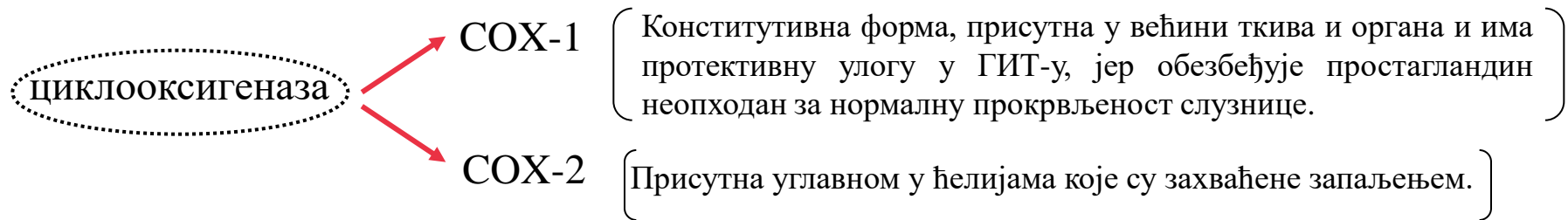
Простациклин  
(PGI<sub>2</sub>)

PGH<sub>2</sub>

Тромбоксан

PGE<sub>2</sub>

PGF<sub>2</sub>



мисопростол

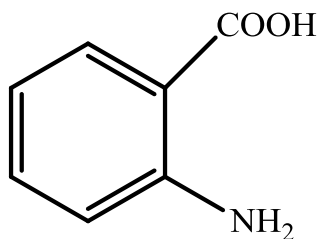
Аналог PGE<sub>1</sub>, смеша стереоизомера, поседује гастропротективни ефекат  
 Користи се са диклофенаком, стабилнији је од PGE<sub>1</sub> па се користи *per os*.



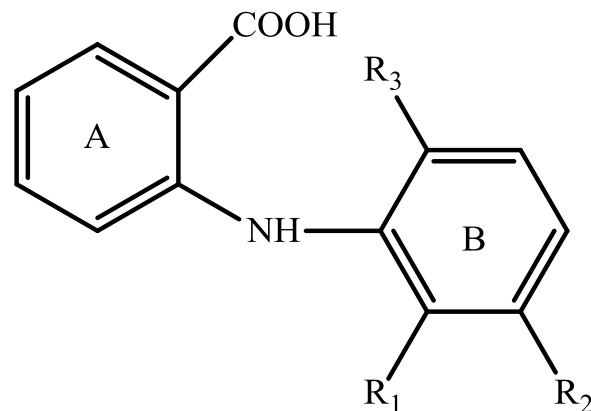
# Нестероидни антиинфламаторни лекови (NSAIL)

1. Деривати *N*-арилантранилне киселине
2. Деривати фенилсирћетне киселине
3. Деривати индол сирћетне киселине
4. Деривати инден сирћетне киселине
5. Деривати пирол сирћетне киселине
6. Деривати пираноиндол сирћетне киселине
7. Деривати арилалканских киселина
8. Оксиками
9. Селективни COX-2 инхибитори

# Деривати *N*-арилантранилне киселине



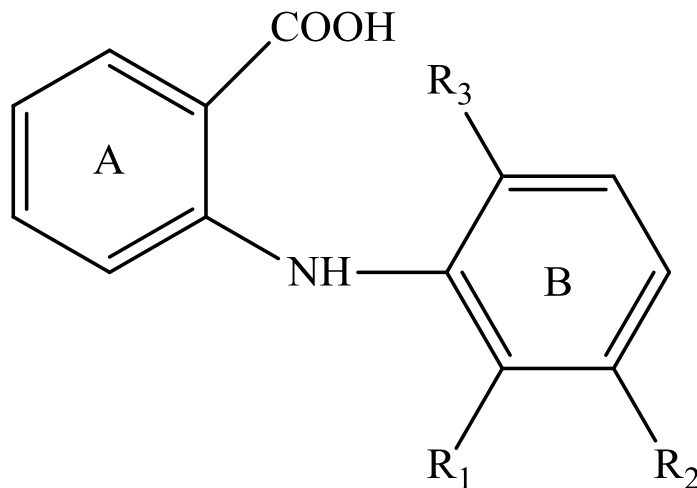
антранилна киселина



*N*-арилантранилна киселина

Назив	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
Мефенаминска киселина	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H
Флуфенаминска киселина	-H	-CF <sub>3</sub>	-H
Меклофенаминска киселина	-Cl	-CH <sub>3</sub>	-Cl

# Деривати *N*-арилантранилне киселине

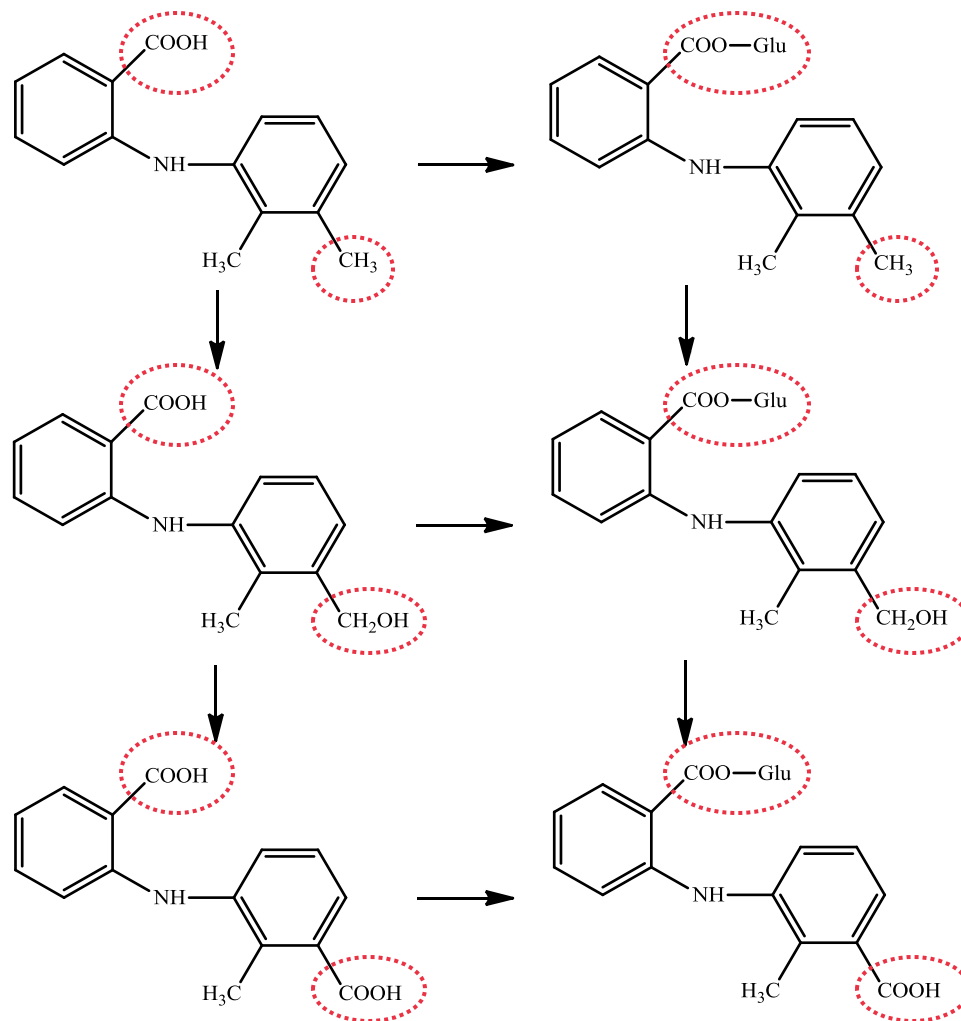


- Супституција у прстену А смањује активност
- *Orto*-карбоксидиариламини имају антиинфламаторно дејство (*meta*- и *para*- деривати су неактивни)
- Оптимална активност условљена је присуством ароматичног система, секундарног амина и карбоксилне групе у *orto* положају
- Заменом NH са O, S или CH<sub>2</sub> смањује се активност

# Деривати *N*-арилантранилне киселине

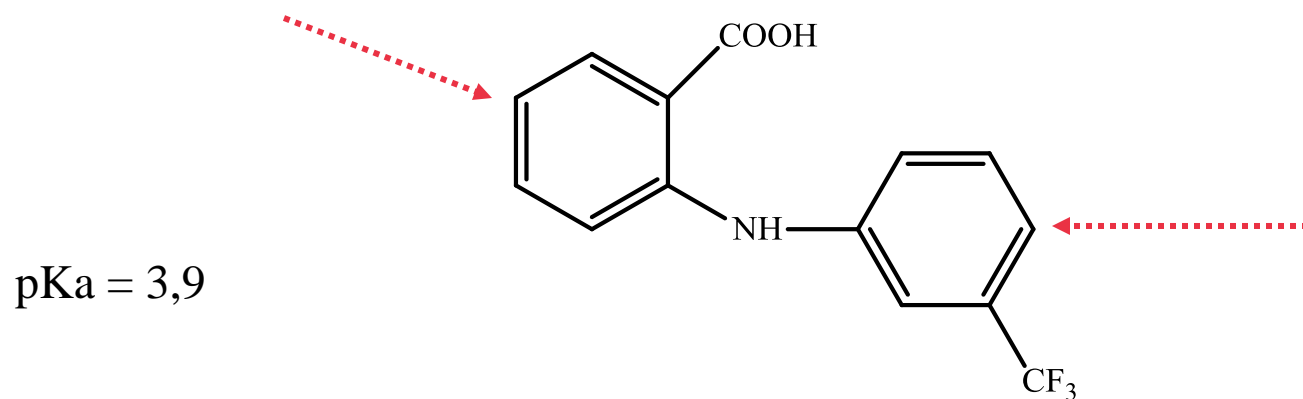
## Метаболизам мефенаминске киселине

pKa = 4,2



# Деривати *N*-арилантранилне киселине

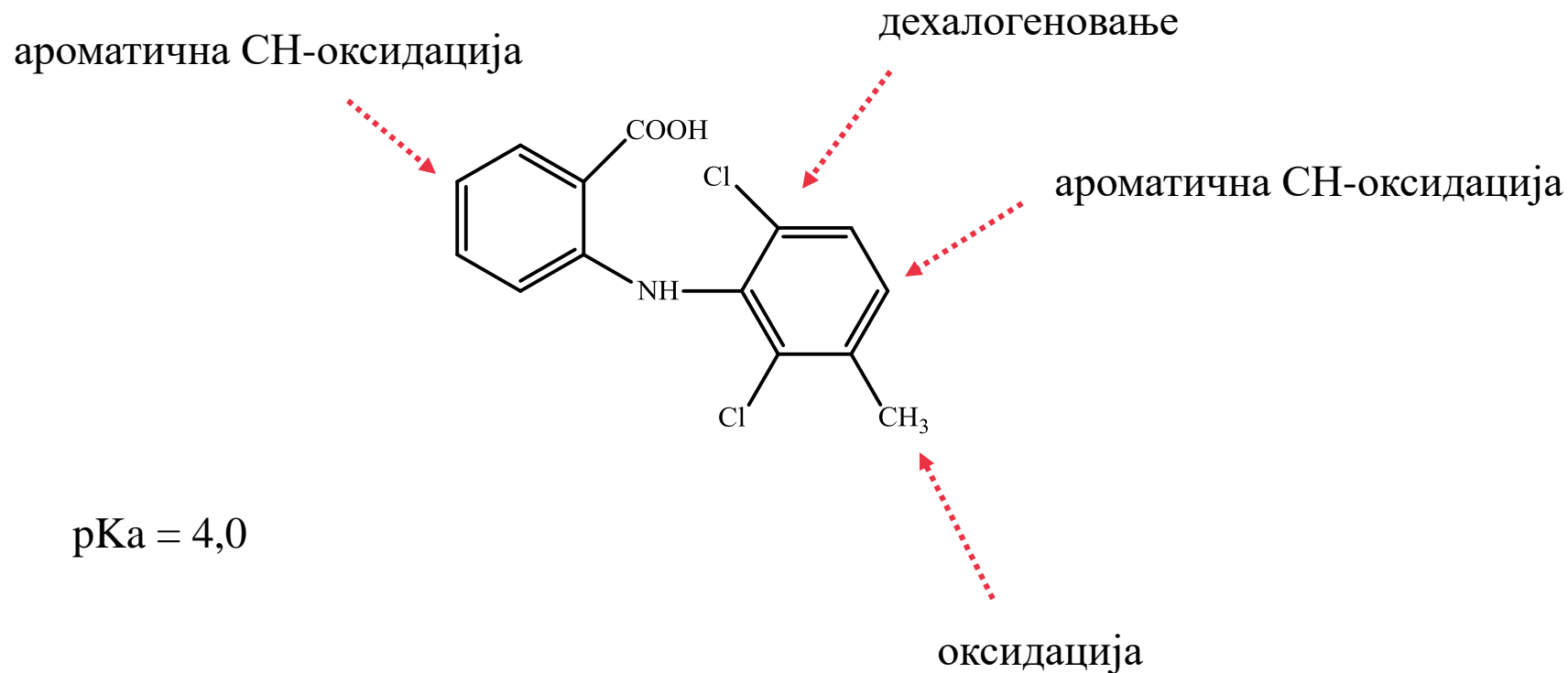
Метаболизам флуфенаминске киселине



CN-оксидација оба *para* положаја при чему настају фенолна једињења

# Деривати *N*-арилантранилне киселине

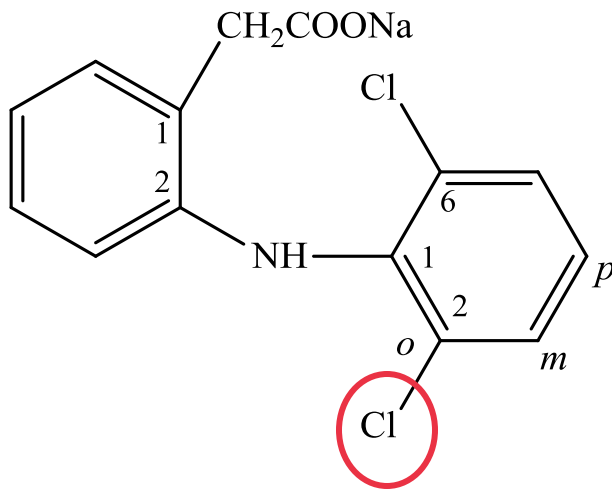
## Метаболизам меклофенаминске киселине



# Деривати фенилсирћетне киселине

(хомолози *N*-арилантранилне киселине)

## Диклофенак



Диклофенак  
(натријумова со)

Присуство хлора у *ortho* положају фенил радикала значајно је за везивање за активно место ензима циклооксигеназе.

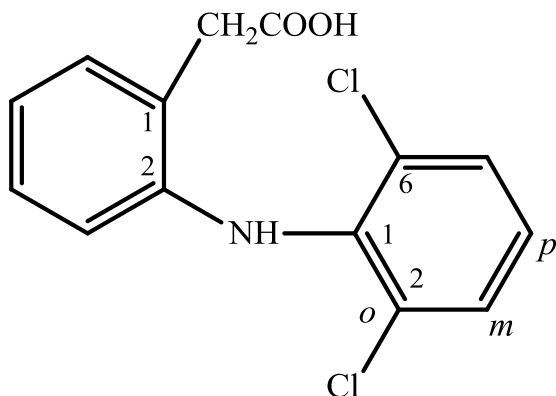
Механизам деловања:

1. Инхибиција арахидонског циклооксигеназног система (смањење стварања простагландина и тромбосана)
2. Инхибиција липооксигеназног пута (смањена продукција леукотриена)
3. Инхибиција ослобађања и стимулација арахидонске киселине

# Деривати фенилсирћетне киселине

(хомолози *N*-арилантранилне киселине)

## Диклофенак



### Селективан COX-2 инхибитор

- Ацидореизистентне таблете
- Ретард таблете

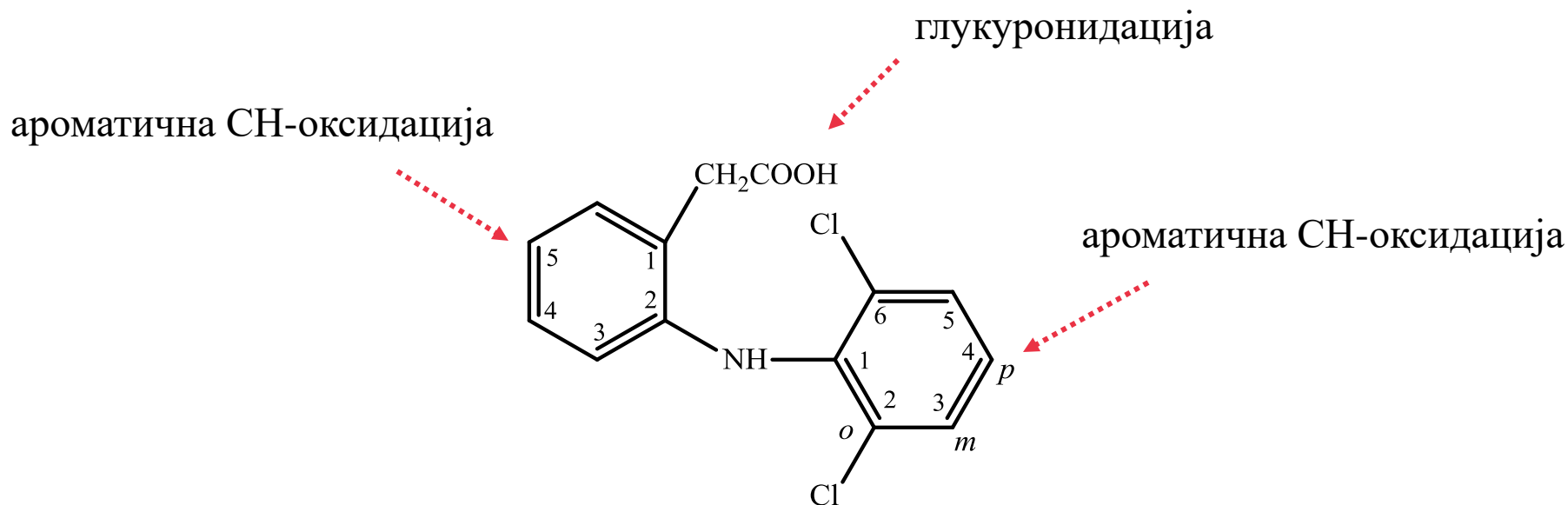
- Користе се калијумова и натријумова со
- *Rapten K*<sup>®</sup> - калијумова со
- *Diclofenac Duo*<sup>®</sup>, *Diklofen*<sup>®</sup>, *Rapten Duo*<sup>®</sup> - натријумова со

Као аналгетик 40 пута јачи од аспирина, као антипиретик 350 пута јачи од аспирина!



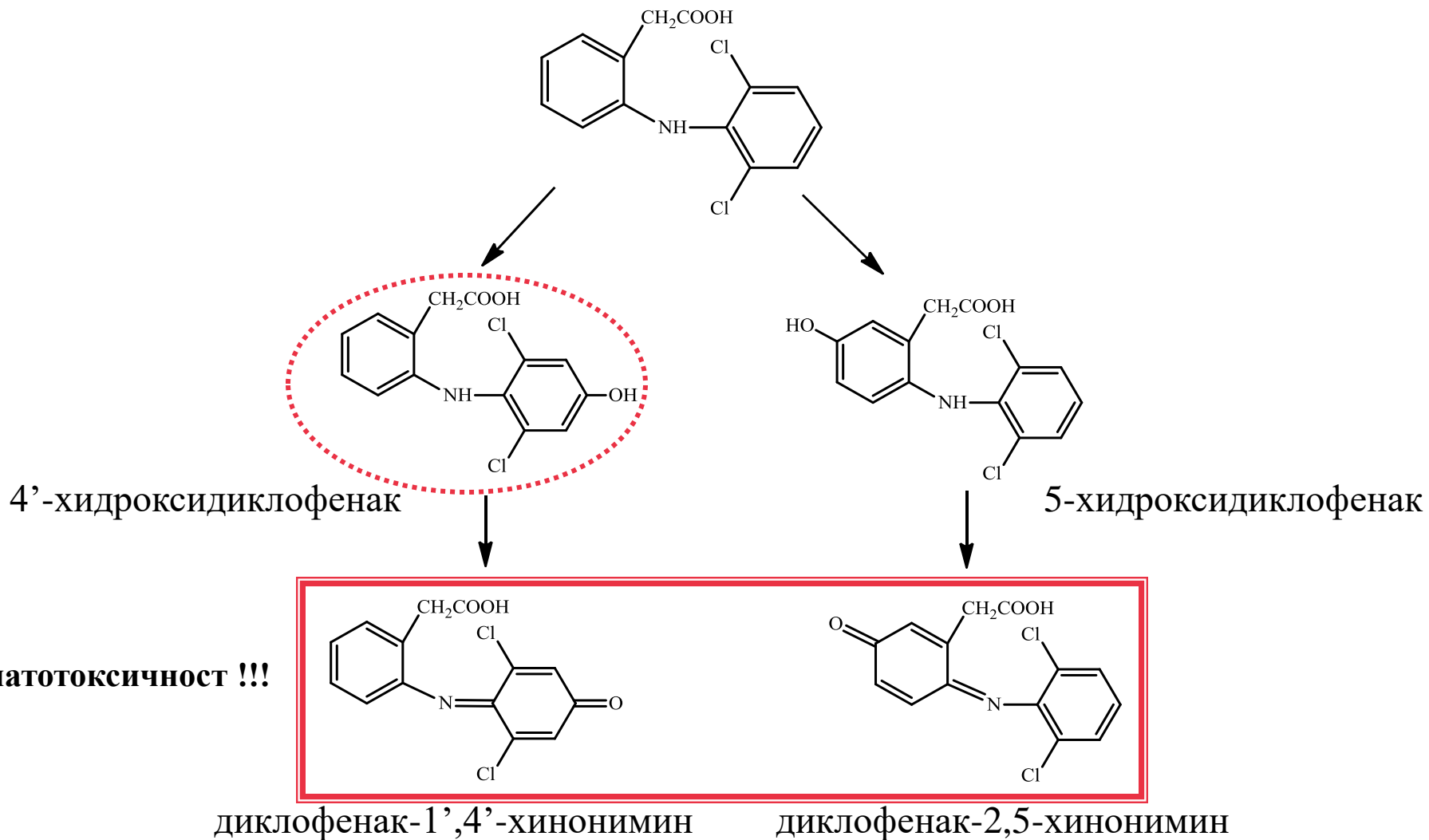
# Деривати фенилсирћетне киселине (хомолози *N*-арилантранилне киселине)

## Метаболизам диклофенака



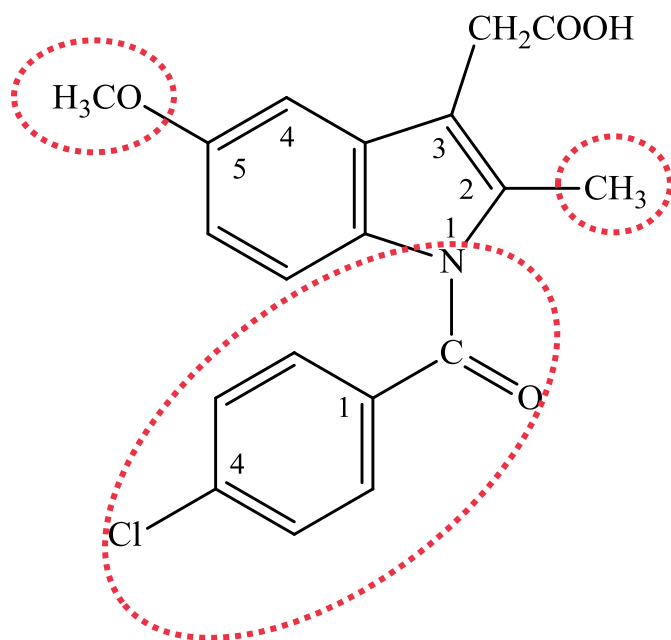
# Деривати фенилсирћетне киселине (хомолози *N*-арилантранилне киселине)

## Метаболизам диклофенака



# Деривати индол сирћетне киселине

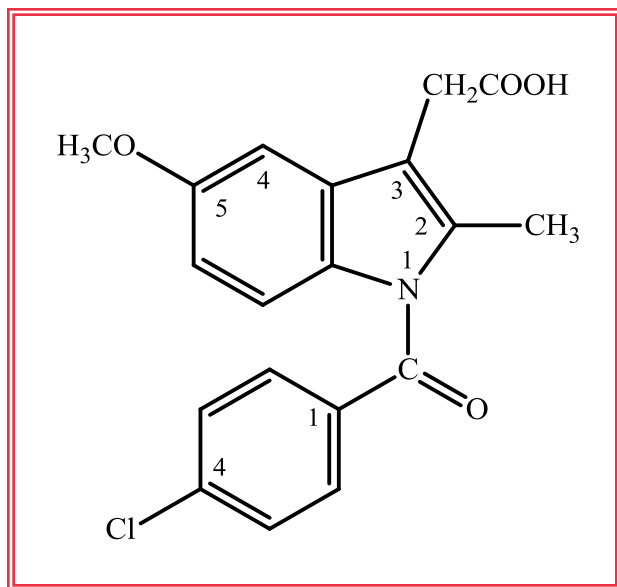
## Индометацин



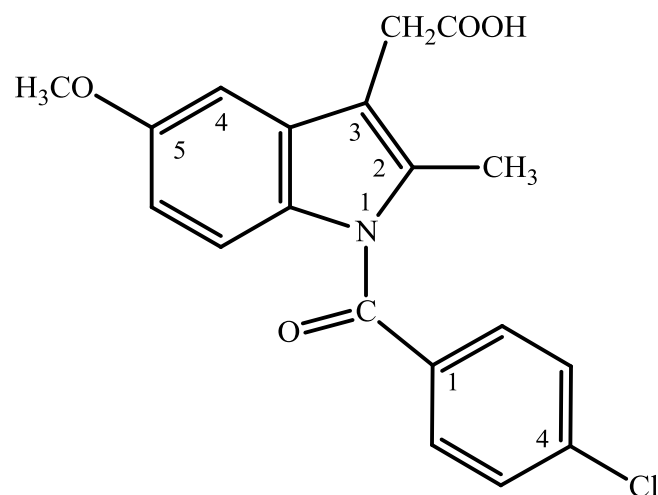
- Антиинфламаторна активност се повећава ако се киселост молекула повећава, док се активност смањује ако се киселост смањује.
- Најактивнији су N-бензоил деривати супституисани у p-положају са флуоро-, хлоро-...
- Значајна је и супституција положаја C5 индола (метокси-, флуоро-, метил-, алкокси- и ацетил-група повећавају активност).
- Присуство азота индоловог прстена није неопходно за дејство.
- Акил групе (посебно метил) у положају 2 много су активније од арил супституената.
- Супституцијом  $\alpha$ -положаја сирћетне киселине настају аналози исте активности

# Деривати индол сирћетне киселине

## Индометацин



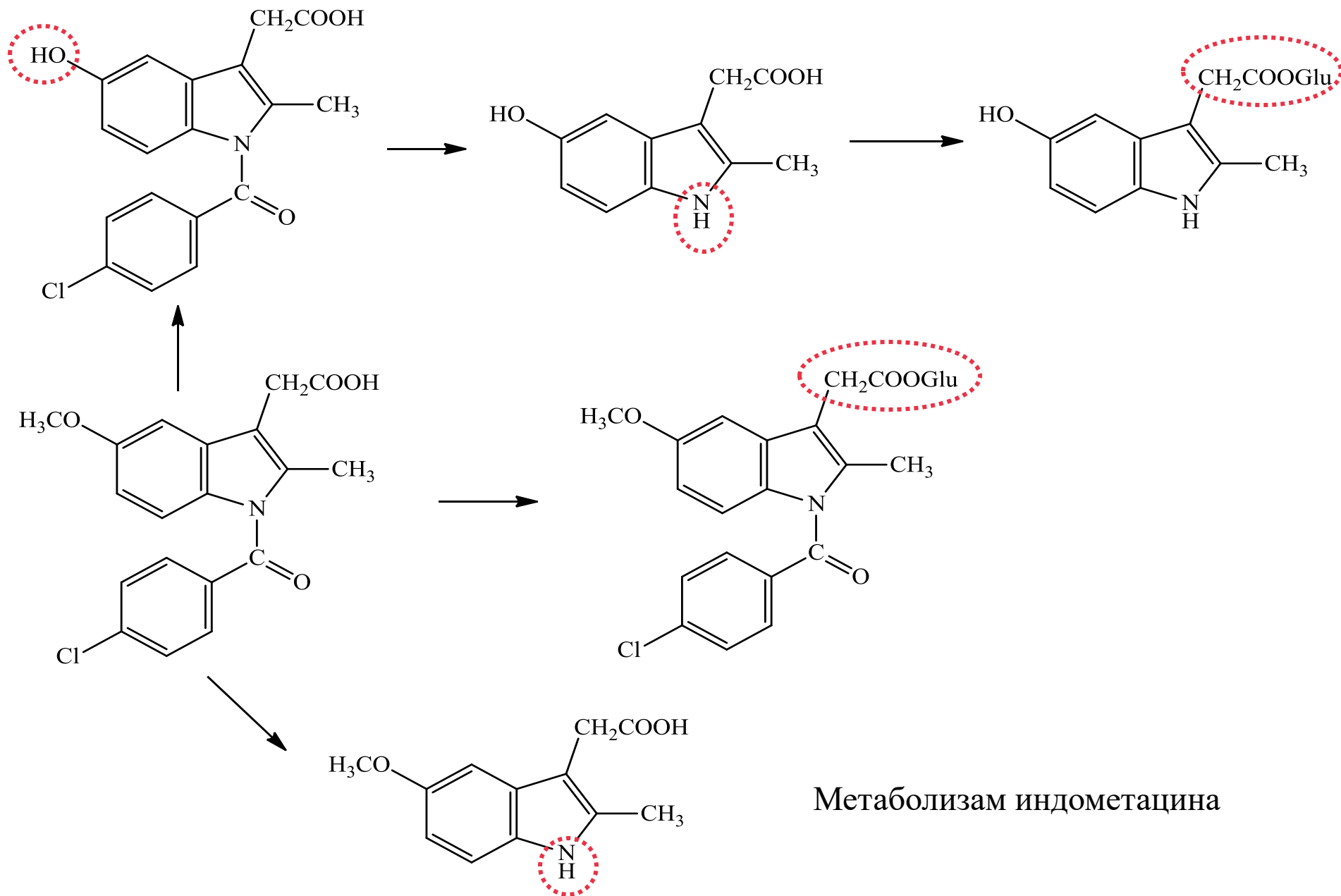
*cis* конформер



*trans* конформер

$\text{pK}_a = 4,5$

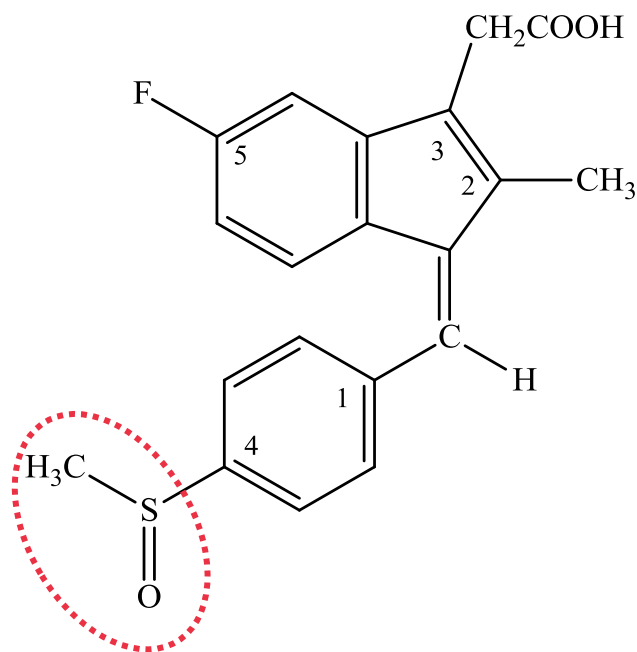
Индометацин припада групи најјачих нестероидних антиреуматика, али је доста токсичан па му је употреба знатно ограничена. Због тога се примењује само кад су други лекови неефикасни. Нежељено дејство је хепатотоксичност.



Метаболизм индометацина

# Деривати инден сирћетне киселине

## Сулиндак

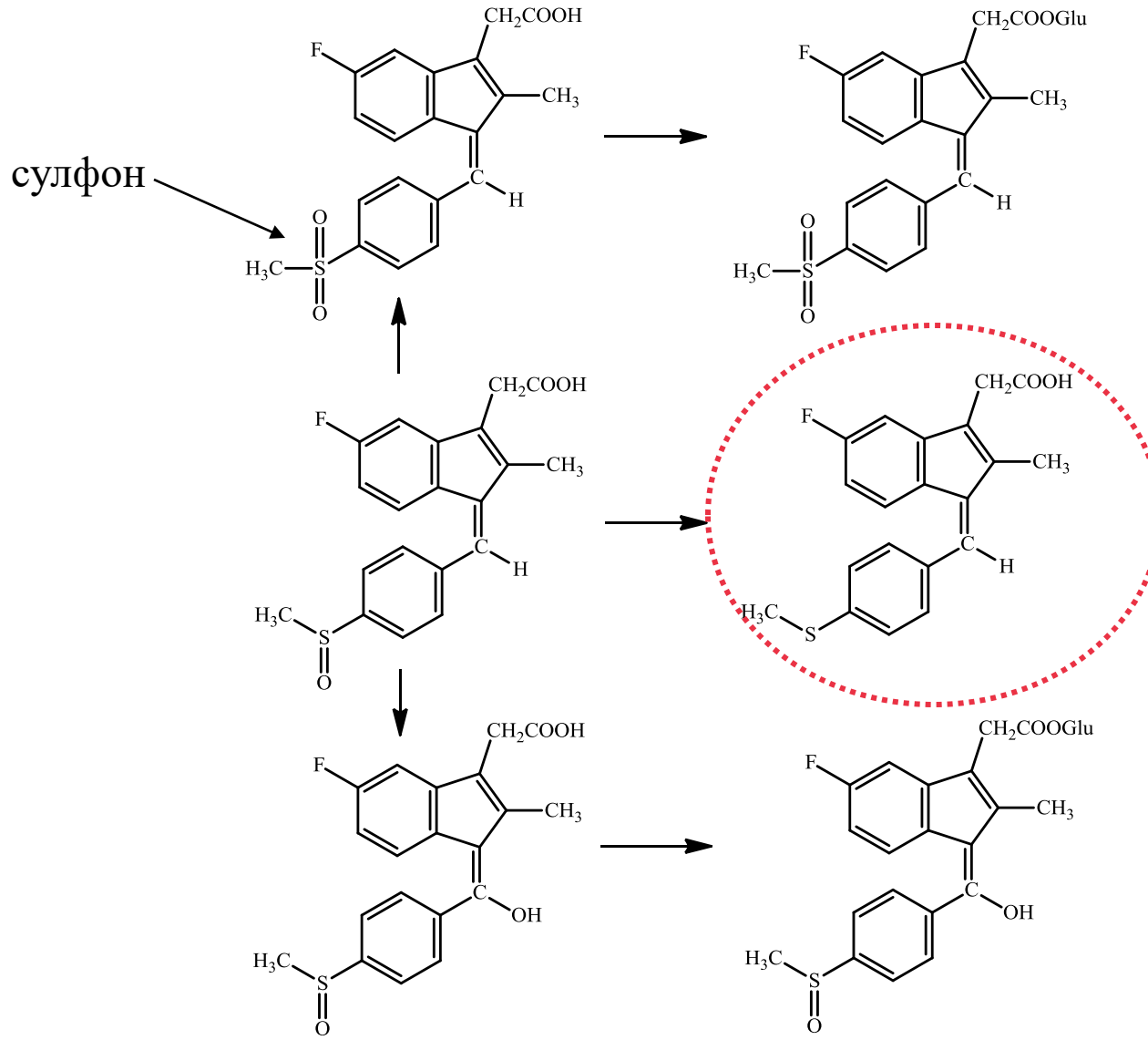


pKa = 4,5

- Сулиндак - аналог индометацина
- Замена индолског прстена инденом (смањење нежељених ефеката)
- Замена 4-хлорбензоил супституента са бензилиденом (активни деривати)
- Замена метокси групе флуором (појачавање аналгетичког ефекта)
- Сулиндак је заправо *pro drug* који се редукује до сулфида који је активни метаболит.

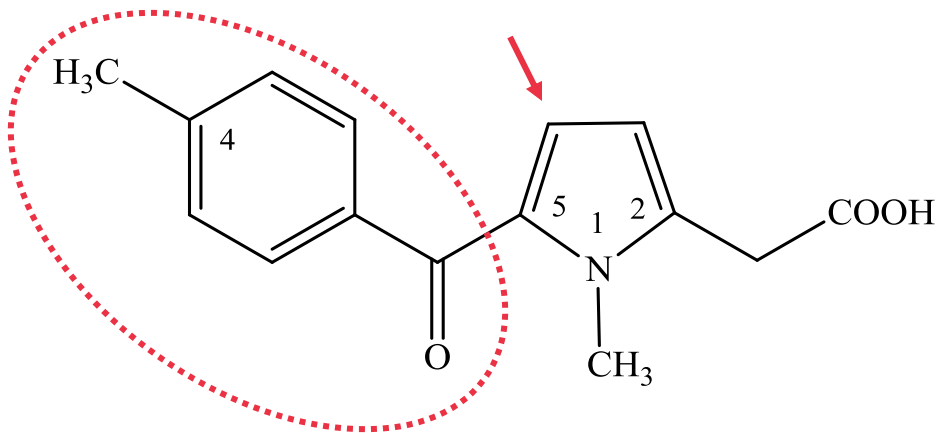
# Деривати инден сирћетне киселине

## Метаболизам сулиндака



# Деривати пирол сирћетне киселине

## Толметин

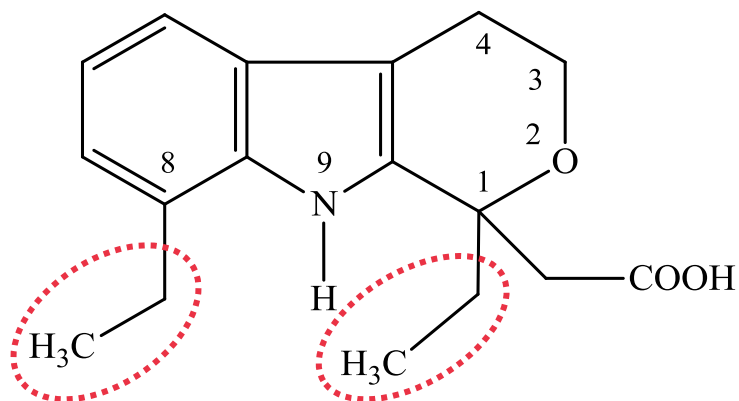


- Толметин инхибише синтезу простагландина па тако смањује њихов ниво у крви.
- Замена 4-метилбензоил групе са 4-хлорбензоил доводи до слабијег дејства.
- Увођењем метил групе на положај С4 пиролу настаје производ који је по дејству 4 пута јачи од толметина и који може довести до анафилактичких реакција, нарочито код пацијената који су осетљиви на аспирин.



# Деривати пираноиндол сирћетне киселине

## Етодолак

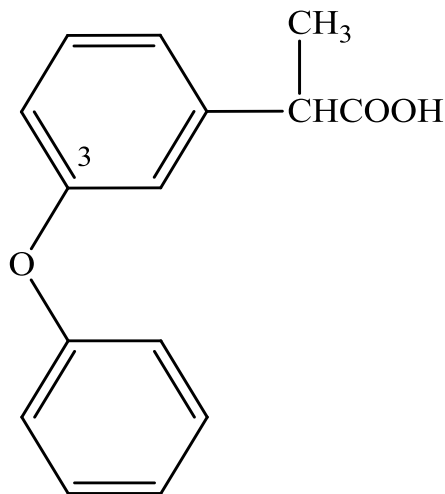


- Етодолак је 50 пута јачи по дејству од аспирина.
- Главни механизам деловања је инхибиција биосинтезе простагландина на нивоу циклооксигеназе.
- Продужење алкил низа на положају C1 повећавају антиинфламаторну активност.
- Продужење алкил радикала киселине, синтеза алфа-метилдеривата сирћетне киселине, синтеза естара или амида доводи до инактивних једињења.
- Значајна је супституција у положају C8 (етил-, n-пропил групе повећавају активност)

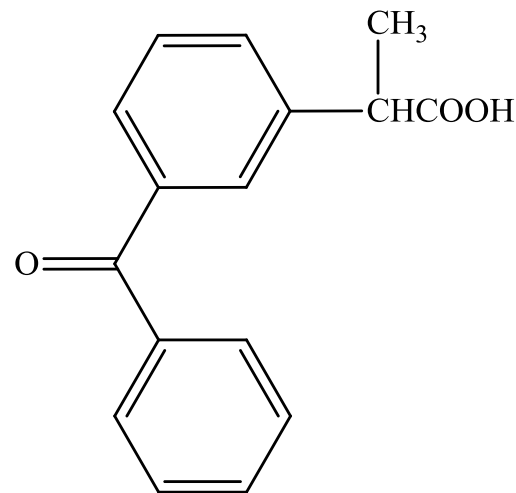
Флурбипрофен се добро апсорбује после *per os* примене. Много је јачи антиинфламаторни агенс од аспирина. Примењује се у офталмологији.

# Деривати арилалканских киселина

## Деривати $\alpha$ -метилфенилсирћетне киселине



Фенопрофен



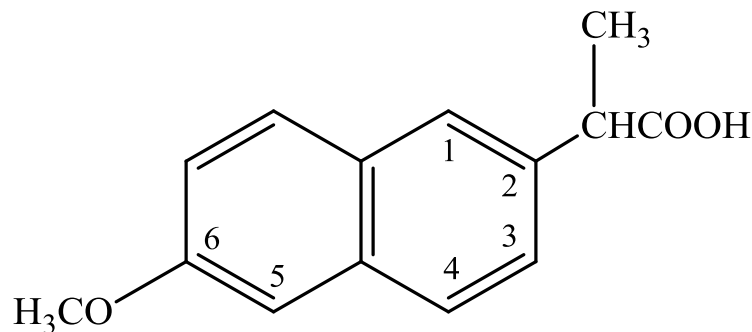
Кетопрофен  
*Ketonal*®

Премештањем фенокси групе у *orto* или *para* положај значајно смањује активност. Слабији је по дејству од ибупрофена, кетопрофена и напроксена, али је знатно јачи од аспирина.

Ако се уместо етра код фенопрофена налази кетон између два ароматична прстена, настаје аналог кетопрофен. Кетопрофен има и антипиретичке и аналгетичке особине.

# Деривати арилалканских киселина

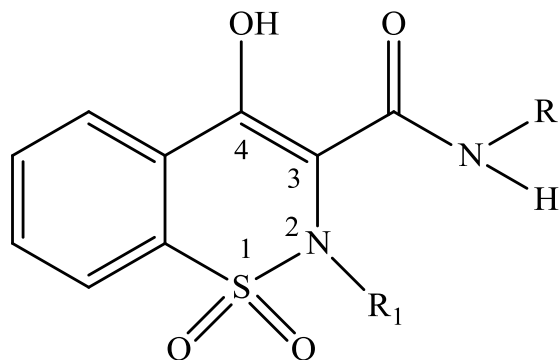
## Деривати 2-нафтален- $\alpha$ -метилсирћетне киселине



Напроксен  
*Nalgesin*®

- Супституција положаја С6 доводи до максималне антиинфламаторне активности. Увођење халогена потенцира дејство, а увођењем већих група активност се смањује.
- S (+) изомер је знатно активнији.

# Оксиками

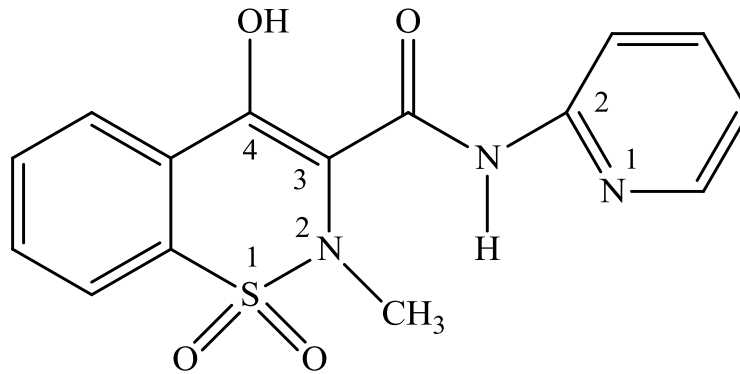


Општа формула оксикама

- Оптимална активност се постиже када је  $R_1 = \text{CH}_3$ .
- R је арил или хетероарил (највећа активност дуже полувреме у плазми) јер су алкил супституенти мање активни.
- Примарни карбоксамиди су много јачи по дејству од одговарајућих секундарних јер без NH везе није могућа резонантна стабилизација енолатног анјона.
- Ова једињења су мање кисела од осталих НСАИЛ па мање иритирају желудачну слузницу.

# Оксиками

## Пироксикам

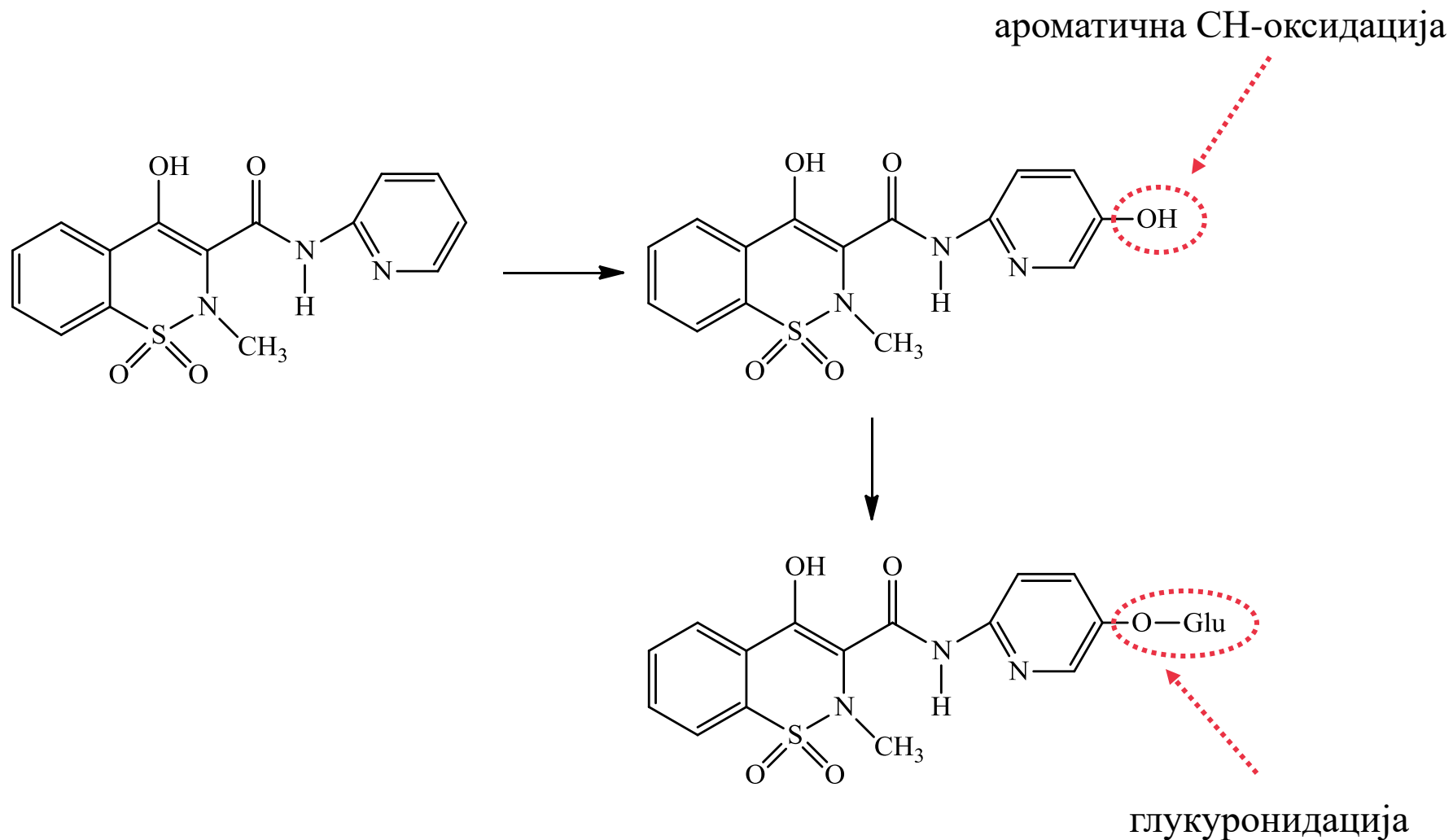


Пироксикам инхибише миграцију полиморфонуклеарних ћелија, такође и одговарајуће лизозомне ензиме ових ћелија као и колаген индуковану агрегацију тромбоцита.

Не сме се примењивати са антикоагулансима јер може потенцирати њихово деловање.

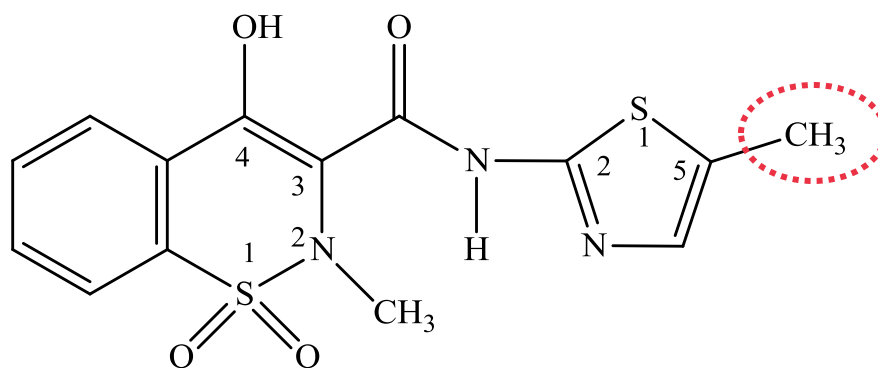
# Оксиками

## Метаболизам пироксикама



# Оксиками

## Мелоксикам



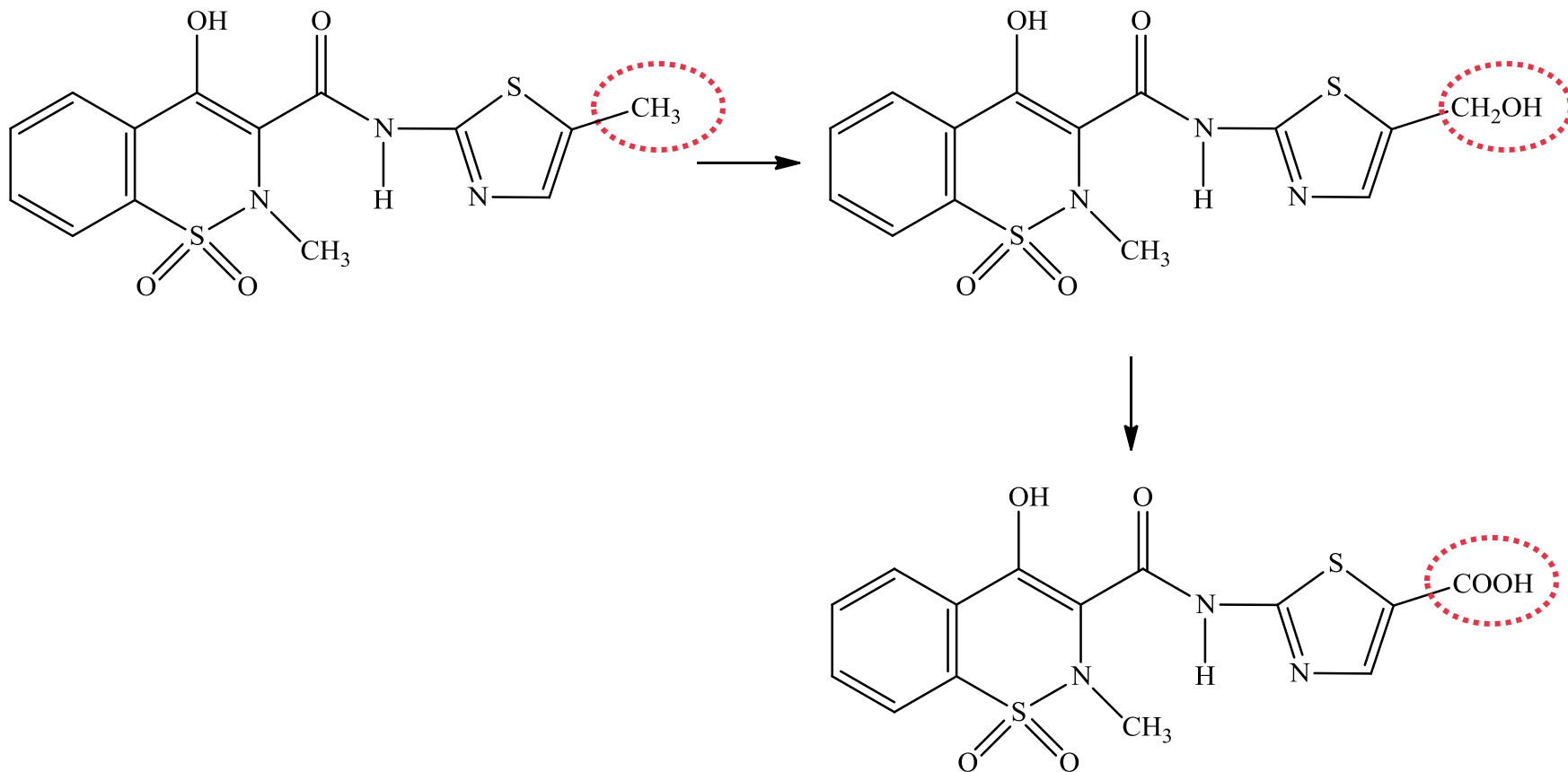
*Movalis*®

Мелоксикам је селективни инхибитор циклооксигеназе (COX-2). Зову га и супер аспирин.

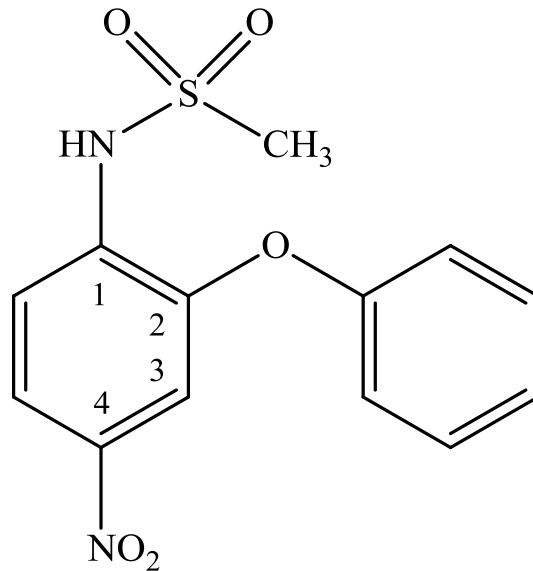


# Оксиками

## Метаболизм мелоксикама



# Селективни COX-2 инхибитори

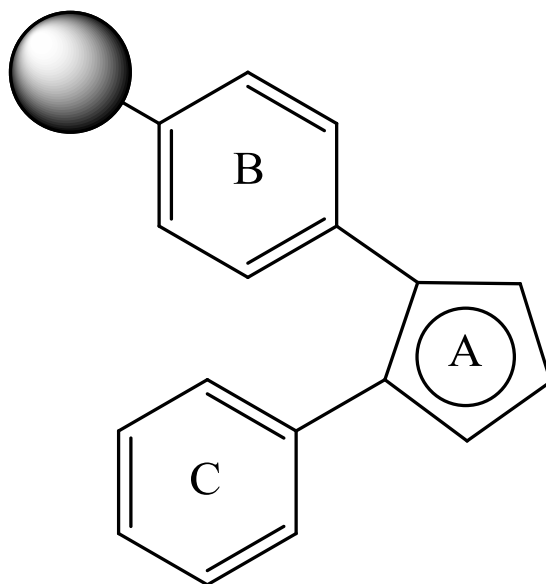


Нимесулид  
*Nimulid*®

Нимесулид је селективни инхибитор циклооксигеназе (COX-2). Хепатотоксичан је!!!

# Селективни COX-2 инхибитори

## Коксиби

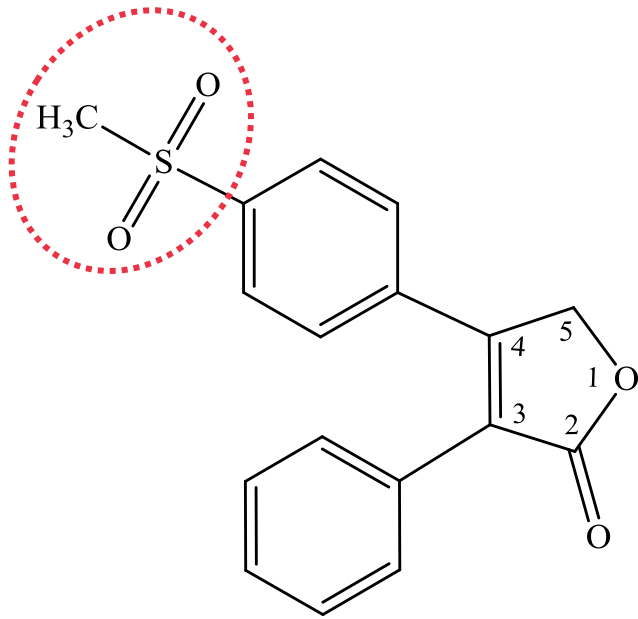


Општа формула коксиба

Сви коксиби садрже прстен А који је *ortho* дисупституисан ароматичним карбоциклусима или хетероциклусима (В и С). У *para* положају ароматичног карбоциклуса (циклуса В) налази се група која је одговорна за селективно дејство према COX-2 ензиму (сулфонамидска или метилсулфонил).

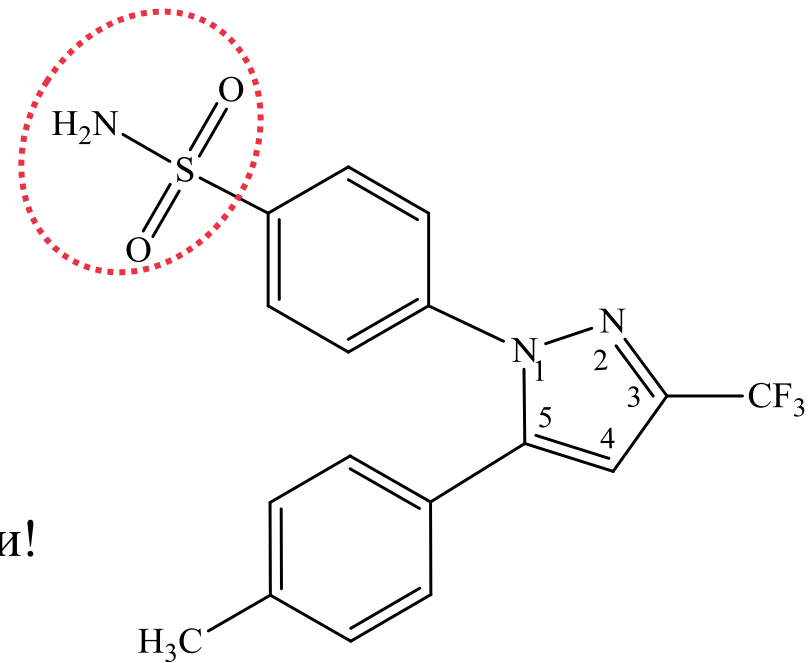
# Селективни COX-2 инхибитори

## Коксиби



Рофекоксиб  
(повучен са тржишта)

Могу бити  
потенцијално  
кардиотоксични!



Целекоксиб  
Celebrex<sup>®</sup>

Због слабе растворљивости користе се само орално. Ређе изазивају гастричне улцерације, тако да их особе са обољењима желуца лакше подносе. Немају антиагрегациони ефекат.