

# Prostaglandini, inhibicija COX, mimetiki arahidonske kisline

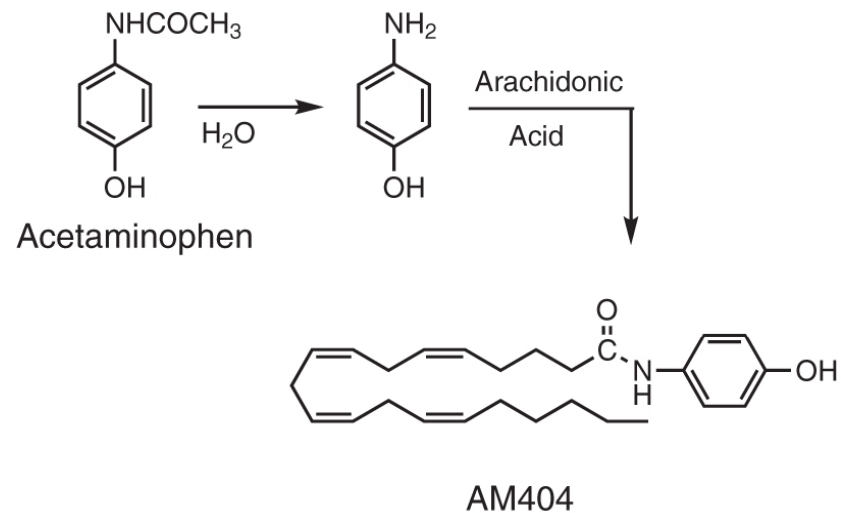
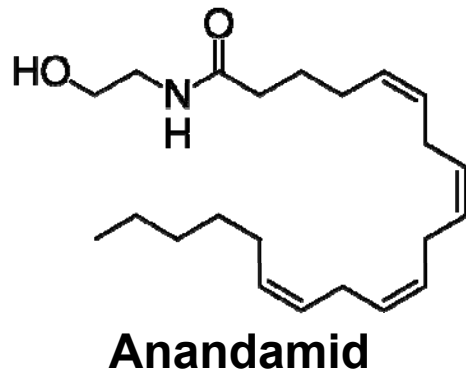
Izr. prof. dr. Marko Anderluh

19. marec 2013

# Paracetamol – mehanizem delovanja

## Anandamid – endogeni kanabinoid

- AM404 Zavira prevzem anandamida
- Kapsaicinu podoben mehanizem delovanja



## Fiziološki učinki PG

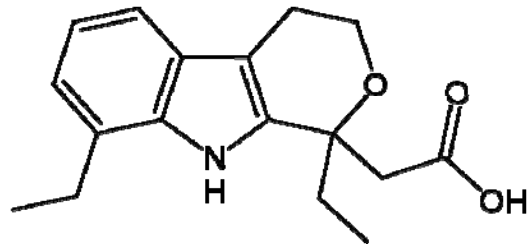
<b>Tkivo/organ</b>	<b>PG ali TX</b>	<b>Učinki</b>
<b>Reproduktivni organi</b>	$\text{PGE}_2$ , $\text{PGF}_{2\alpha}$	<b>Kontrakcija maternice, plodnost</b>
<b>Kardiovaskularni sistem</b>	$\text{TXA}_2$ , $\text{PGI}_2$ $\text{TXA}_2$ $\text{PGE}_2$ , $\text{PGI}_2$ $\text{TXA}_2$ , $\text{PGF}_{2\alpha}$	<b>Agregacija trombocitov</b> <b>Propustnost žil</b> <b>Dilatacija arterij</b> <b>Konstrikcija ven</b>
<b>Respiratorni sistem</b>	$\text{PGE}_2$ $\text{TXA}_2$ , $\text{PGF}_{2\alpha}$	<b>Dilatacija bronhov</b> <b>Konstrikcija bronhov</b>
<b>Renalni sistem</b>	$\text{PGE}_2$ in $\text{PGI}_2$ $\text{PGE}_2$	<b>Pretok krvi, glom. filtracija, izloč. renina</b> <b>Inhibicija hidroosmotskih učinkov ADH</b>
<b>Prebavni sistem</b>	$\text{PGE}_2$ in $\text{PGI}_2$	<b>Zaščita sluznic</b>
<b>Imunski sistem</b>	$\text{PGE}_2$ in $\text{PGI}_2$	<b>Inhibicija T, B limfocitne proliferacije</b>
<b>Centralni živčni sistem</b>	$\text{PGE}_2$ $\text{PGD}_2$ $\text{PGE}_2$ in $\text{PGI}_2$	<b>Vročina</b> <b>Spanje</b> <b>Bolečina</b>

# Derivati (hetero)arilocetnih kislin

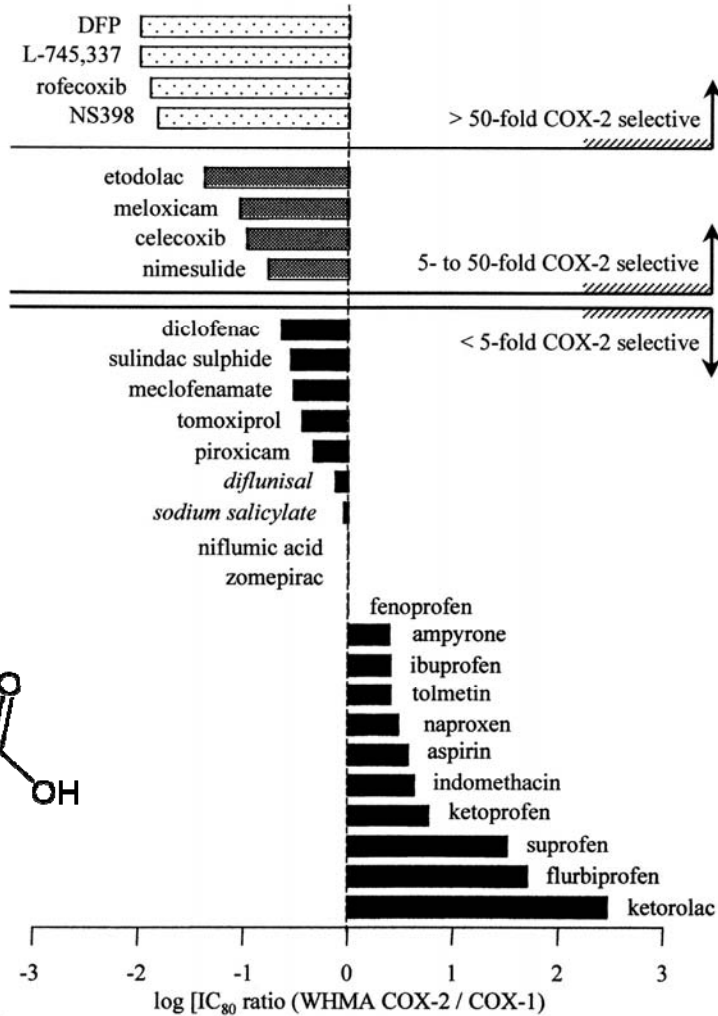
Učinkovina	IC <sub>50</sub> , μM			Želeni učinki	Možni neželeni učinki (na organih)
	COX-1	COX-2	COX-3		
Paracetamol	>1000	>1000	460	analgetični antipiretični	
Aminopirin (4-dimetilaminoantipirin)	>1000	>1000	688	analgetični antipiretični	
Antipirin (1-fenil-2,3- dimetilpirazol-5-on)	>1000	>1000	863	analgetični antipiretični	
Acetilsalicilna kislina	10	>1000	3,1	analgetični antipiretični protivnetni	neželeni učinki na gastrointestinalni trakt
<b>Diklofenak</b>	0,035	0,041	0,008	analgetični antipiretični protivnetni	želodčne razjede, neželeni učinki na ledvicah
Dipiron	350	>1000	52	analgetični antipiretični	
Ibuprofen	2,4	5,7	0,24	analgetični antipiretični protivnetni	želodčne razjede, neželeni učinki na ledvicah
Indometacin	0,01	0,66	0,016	analgetični antipiretični protivnetni	želodčne razjede, neželeni učinki na ledvicah
Fenacetin	>1000	>1000	102	analgetični antipiretični	
Kofein	>1000	>1000	>1000	analgetični	
Talidomid	>1000	>1000	>1000	analgetični	

Determinable log [IC80 ratio (WBA-COX-2/COX-1)] for all agents assayed (see Table 1).

Pojav COX-2 selektivnosti!



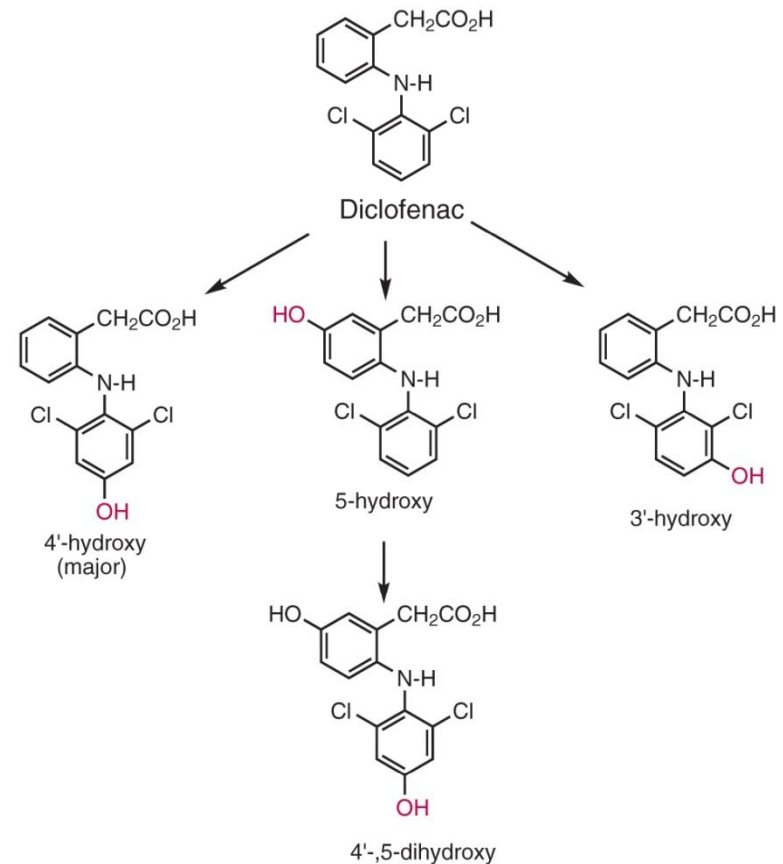
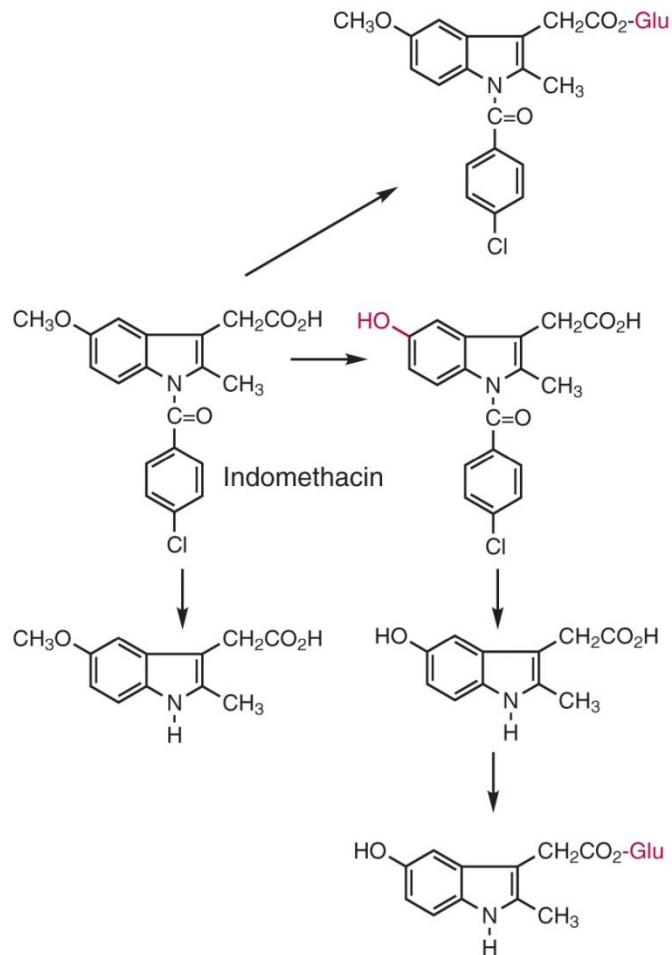
etodolak



Warner T D et al. PNAS 1999;96:7563-7568

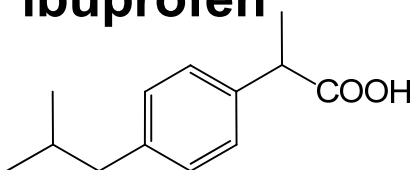
# Derivati (hetero)arilocetnih kislin

- Metabolizam

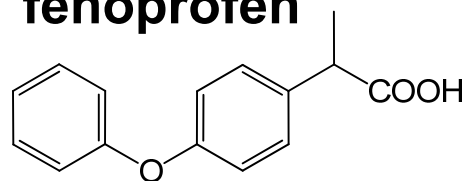


# Derivati arilpropionskih kislin

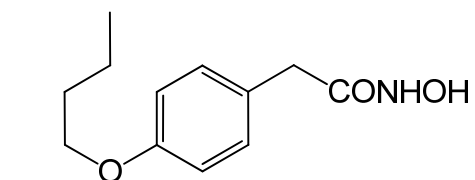
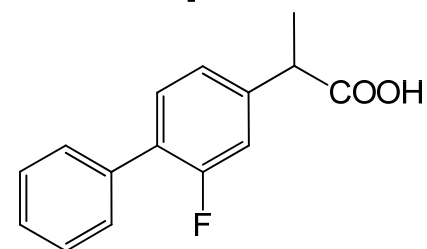
**ibuprofen**



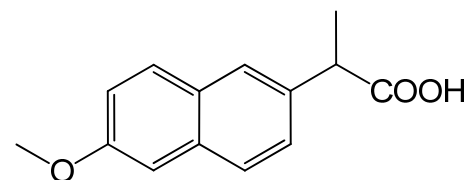
**fenoprofen**



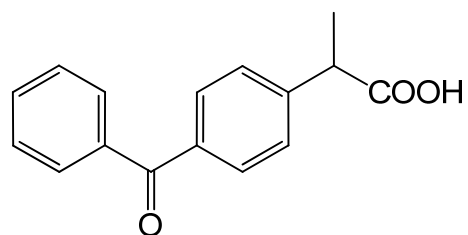
**flurbiprofen**



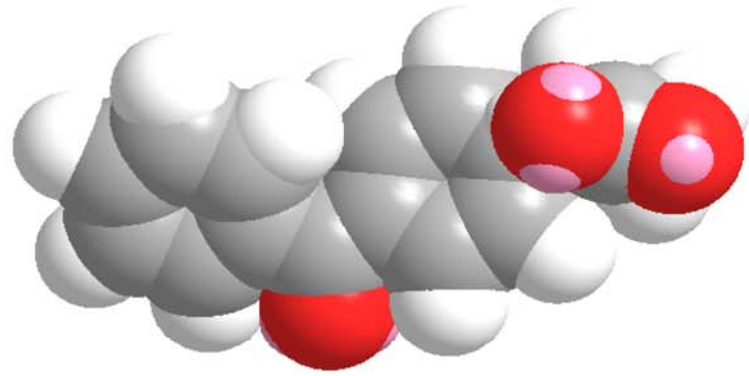
**bufeksaminak**



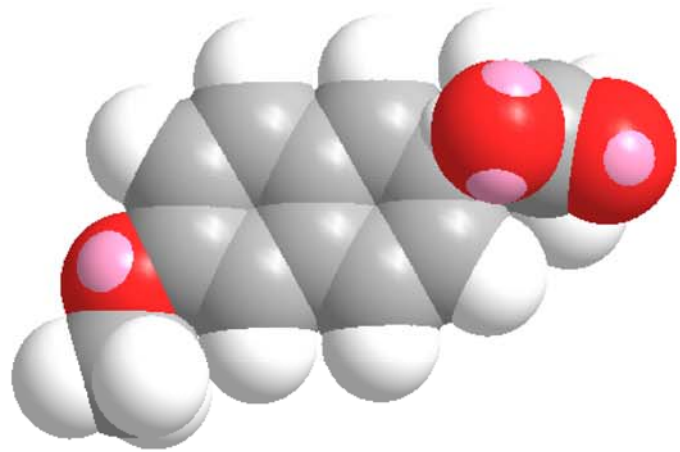
**naproksen**



**ketoprofen**

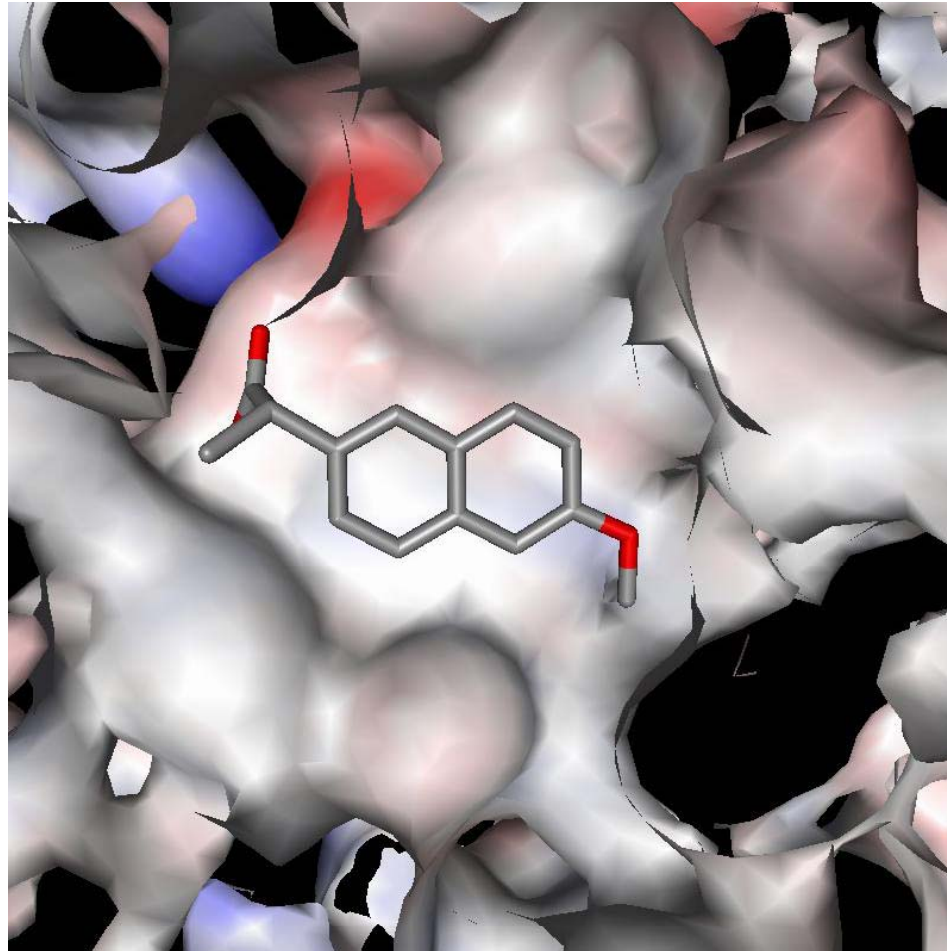


:OOH



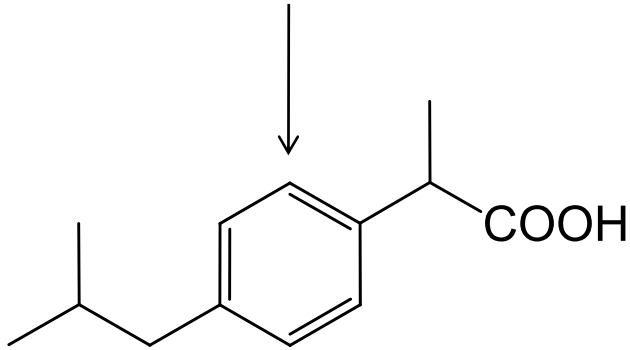
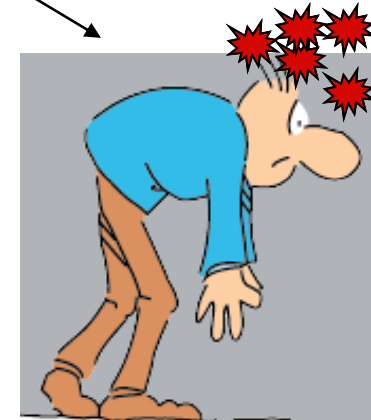


# Kristalna struktura naproksena v COX-2



# Alkohol pomaga?!

## Živahna noč (Dr. Adams)

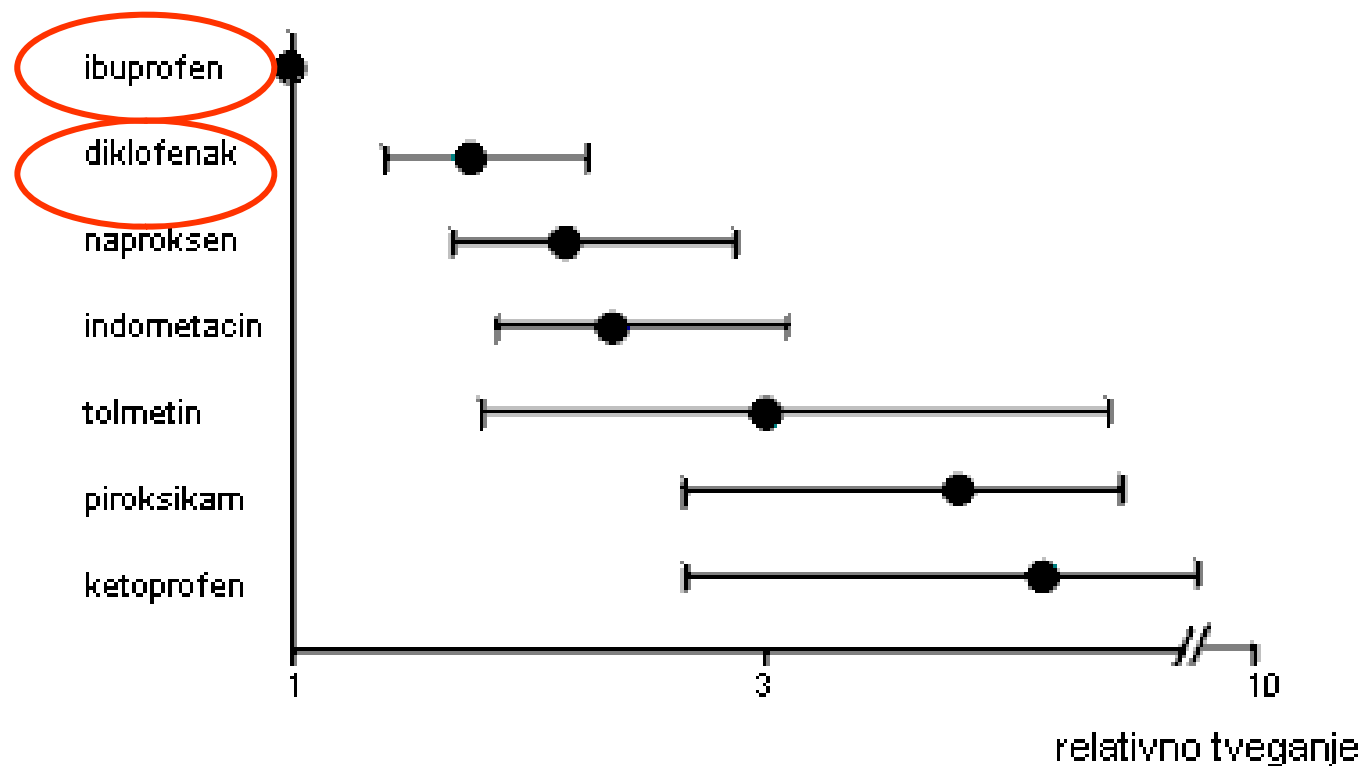


**Ibuprofen!**

<http://www.telegraph.co.uk/health/3351540/Dr-Stewart-Adams-I-tested-ibuprofen-on-my-hangover.html>

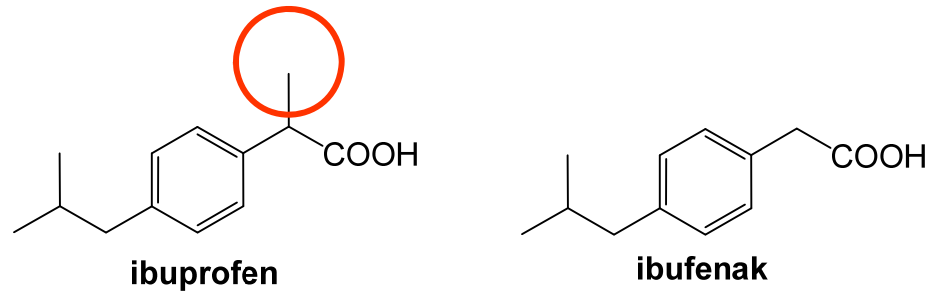
# Derivati (hetero)arilocetnih kislin

Učinek na sluznico GIT



# Derivati (hetero)arilocetnih kislin

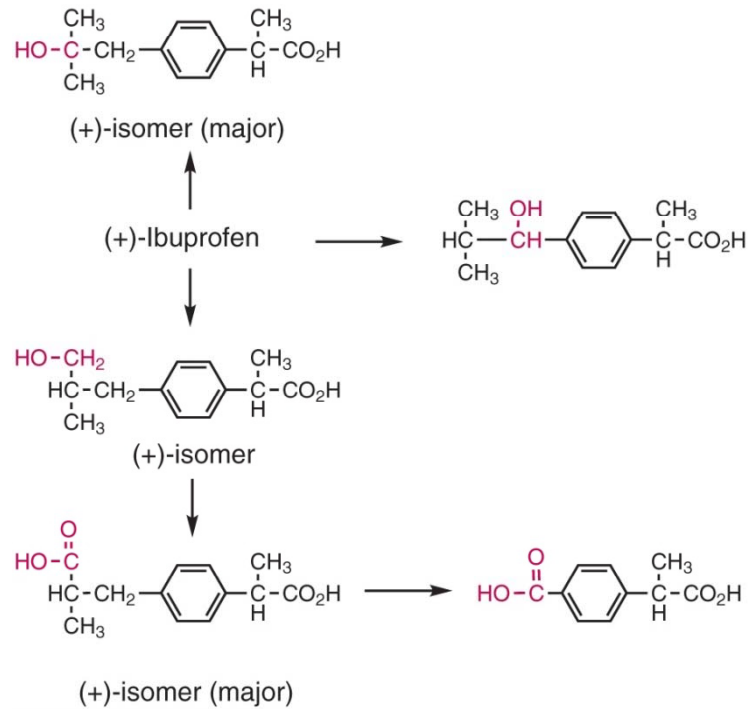
- SAR



- Dodatna Me-skupina
- Stereogeni center; (+)-ibuprofen je evtomer
- Močnejši učinek kot “fenak”
- Manj toksičen
- In vivo racemizacija! – uporaba racemata

# Derivati (hetero)arilocetnih kislin

- Metabolizam



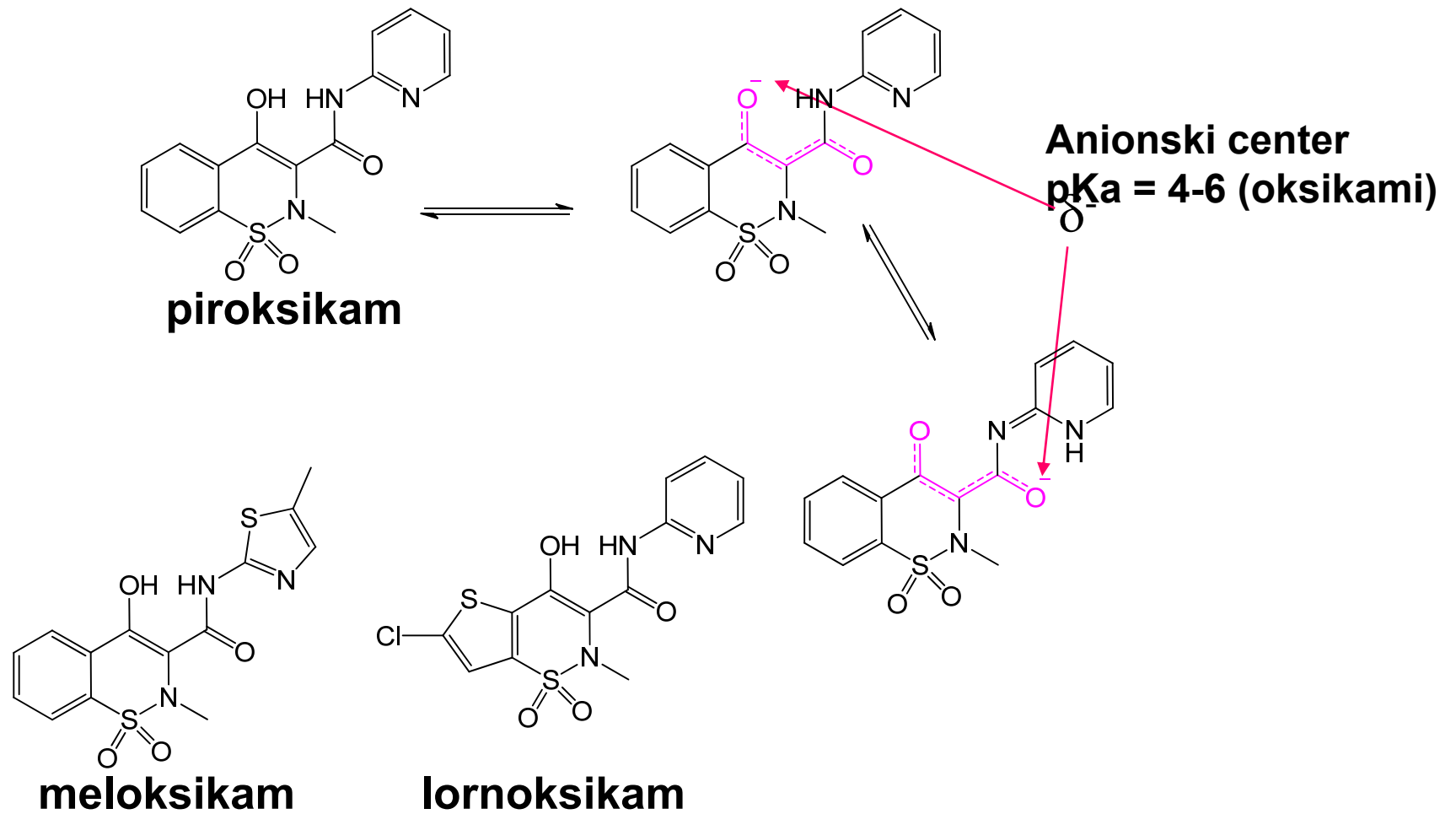
# Derivati arilpropionskih kislin

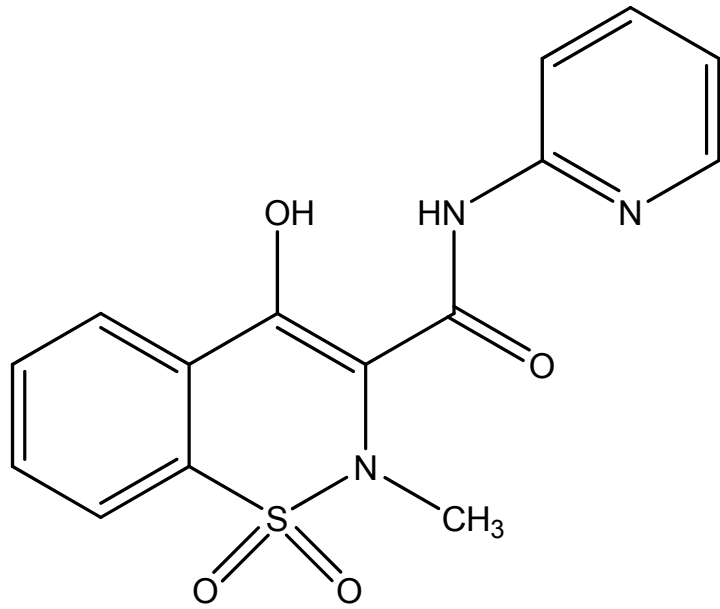
- Prvi predstavnik ibuprofen, še danes standard
- Reverzibilni neselektivni inhibitorji COX1/2
- Učinek močnejši kot ASA, manjši GIT učinki
- Ibuprofen – učinek zoper Parkinsonovo bolezen
- Nekoliko slabša selektivnost kot derivati arilacetne kisline; (deks)ketoprofen bistveno močnejši
- Pojav stereogenega centra: S-(+) ibuprofen aktiven
- Stabilnost v vodnih raztopinah; topikalni geli, raztopine za injiciranje



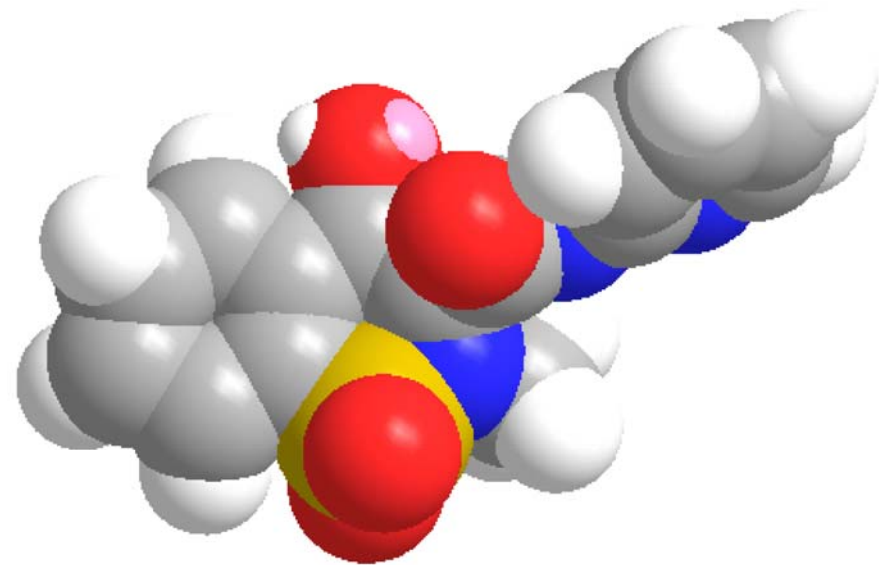
[http://usatoday30.usatoday.com/news/health/medical/health/medical/story/2011/03/Ibuprofen-may-reduce-risk-of-getting-Parkinsons-disease-by-a-third/44420904/1?csp=34news&utm\\_source=feedburner&utm\\_medium=feed&utm\\_campaign=Feed%3A+usatoday-NewsTopStories+%28News+-+Top+Stories%29](http://usatoday30.usatoday.com/news/health/medical/health/medical/story/2011/03/Ibuprofen-may-reduce-risk-of-getting-Parkinsons-disease-by-a-third/44420904/1?csp=34news&utm_source=feedburner&utm_medium=feed&utm_campaign=Feed%3A+usatoday-NewsTopStories+%28News+-+Top+Stories%29)

# Oksikami





**Piroksikam**





# Oksikami

- Izjemno močan učinek!
- Dolg razpolovni čas!

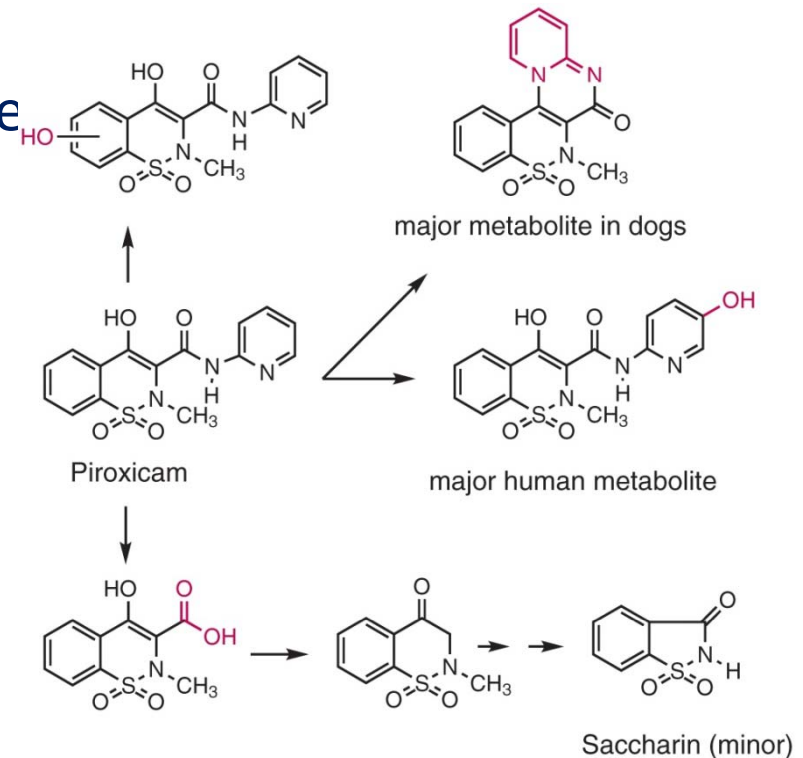
**TABLE 31.4 Some Properties of the NSAIDs**

Drug	Year Introduced	Anti-Inflammatory Dose (mg)	Onset (Duration) of Action	Peak Plasma Levels (h)	Protein Binding (%)	Biotransformation	Elimination Half-Life (h)	pK <sub>a</sub>
Aspirin	1899	3,200–6,000	ND	2	90	Plasma hydrolysis and hepatic	<30 minutes	3.5
Diclofenac (Voltaren)	1989	100–200	30 min (–8 h)	1.5–2.5	99	Hepatic; first-pass metabolism: 3A4	1–2	4.0
Diflunisal (Dolobid)	1982	500–1,000	1 h (8–12 h)	2–3	99	Hepatic	8–12	3.3
Etodolac (Lodine)	1991	800–1,200	30 min (4–6 h)	1–2	99	Hepatic: 2C9	6–7	4.7
Fenoprofen calcium (Nalfon)	1976	1,200–2,400	NR	2	99	Hepatic: 2C9	3	4.5
Flurbiprofen (Ansaid)	1988	200–300	NR	1.5	99	Hepatic: 2C9	6 (2–12)	4.2
Ibuprofen (Motrin, Advil)	1974	1,200–3,200	30 min (4–6 h)	2	99	Hepatic; first-pass metabolism: 2C9, 2C19	~2	4.4
Indomethacin (Indocin)	1965	75–150	2–4 h (2–3 d)	2–3	97	Hepatic: 2C9	5 (3–11)	4.5
Ketoprofen (Orudis)	1986	150–300	NR	0.5–2	99	Hepatic: 2C9, 3A4	~2	5.9
Meclofenamate sodium (Meclomen)	1980	200–400	1 h (4–6 h)	4.0	99	Hepatic: 2C9	2–3	NR
Mefenamic acid (Ponstel)	1967	1,000	NR	2–4	79	Hepatic: 2C9	2	4.2
Meloxicam (Mobic)	2000	7.5–15	NR	4–5	99	Hepatic: 2C9	15–20	1.1, 4.2
Nabumetone (Relafen)	1992	1,500–2,000	NR	2.5 (1–8) 6MNA	99	Hepatic; first-pass metabolism to 6MNA	6MNA, 23	Neutral
Naproxen (Naprosyn, Anaprox)	1976	500–1,000	NR	2–4	99	Hepatic: 3A4, 1A2	13	4.2
Oxaprozin (Daypro)	1993	1,200	NR	3–5	99	Hepatic: 2C9	25	4.3
Piroxicam (Feldene)	1982	20	2–4 h (24 h)	2	99	Hepatic: 2C9	50	1.8, 5.1
Sulindac* (Clinoril)	1978	400	NR	2–4	93	Hepatic; sulfide metabolite active	50	4.5
Tolmetin (Tolectin)	1976	1,200	NR	<1	99	Hepatic	5	3.5

6MNA, 6-methoxynaphthalene-2-acetic acid; ND, not determined; NR, not reported.  
\*Prodrug.

# Oksikami

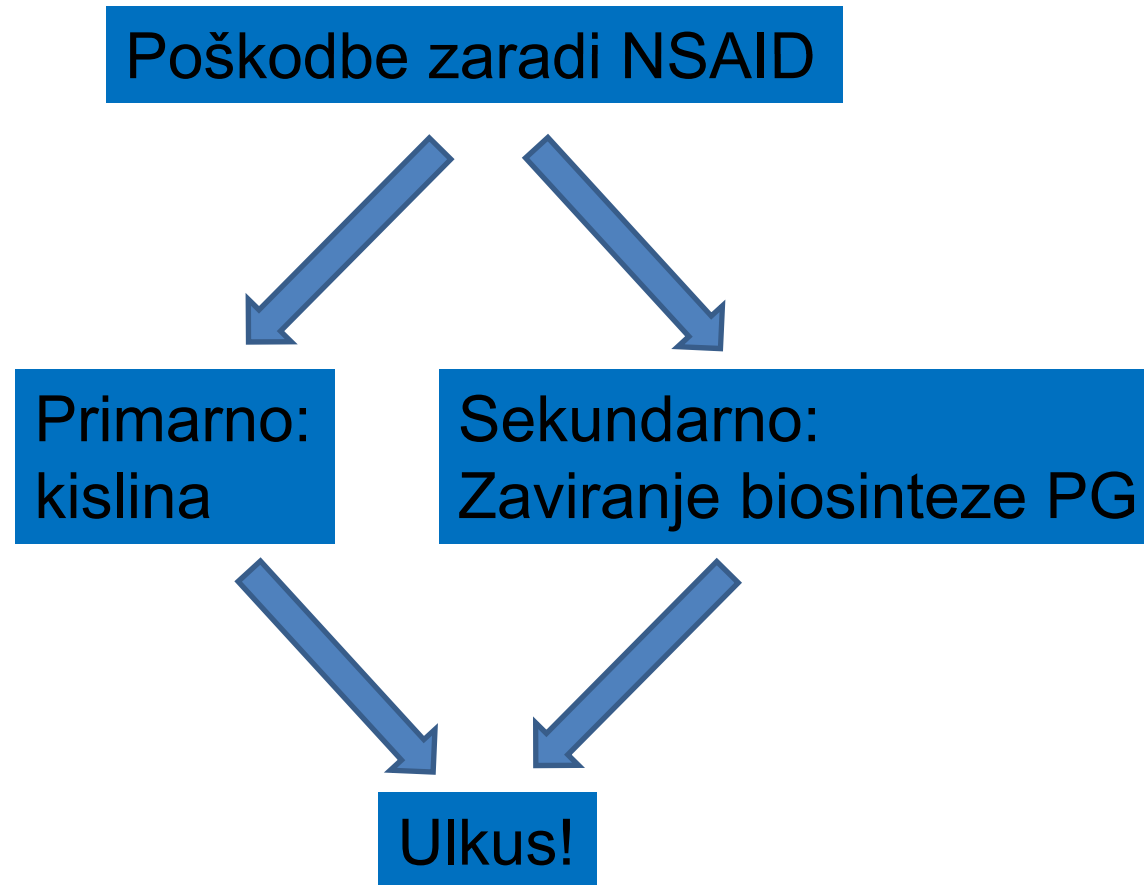
- **Metabolizem**
- Reverzibilni inhibitorji, pojav večje selektivnosti na COX2 (predvsem meloksikam)
- Učinek bistveno močnejši kot ASA, manjši GIT učinki kot naproksen, diklofenak
- Stabilnost v vodnih raztopinah; topikalni geli, raztopine za injiciranje



# Splošni str. Učinki NSAID

- kombinacije – neg. učinek na strjevanje krvi
- GIT motnje
- Kardiovaskularne motnje, infarkt
- ledvična disfunkcija
- hepatotoksičnost:  
<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm193047.htm>
- Izguba sluha? [http://www.amjmed.com/article/S0002-9343\(09\)00795-5/abstract](http://www.amjmed.com/article/S0002-9343(09)00795-5/abstract)

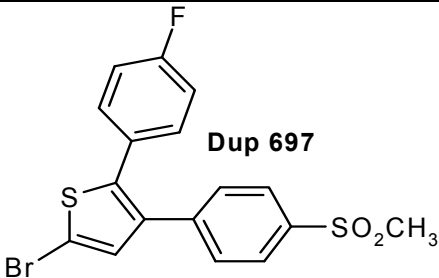
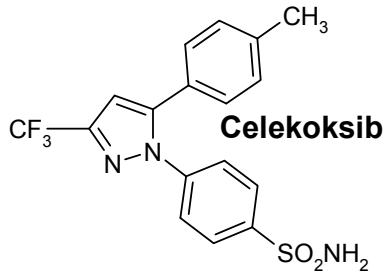
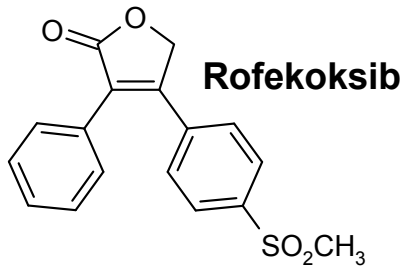
# Načrtovanje koksibov



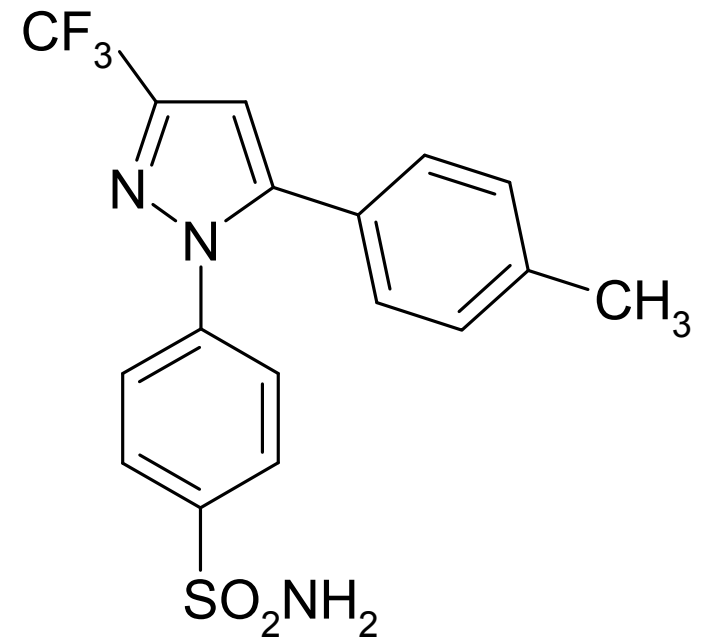
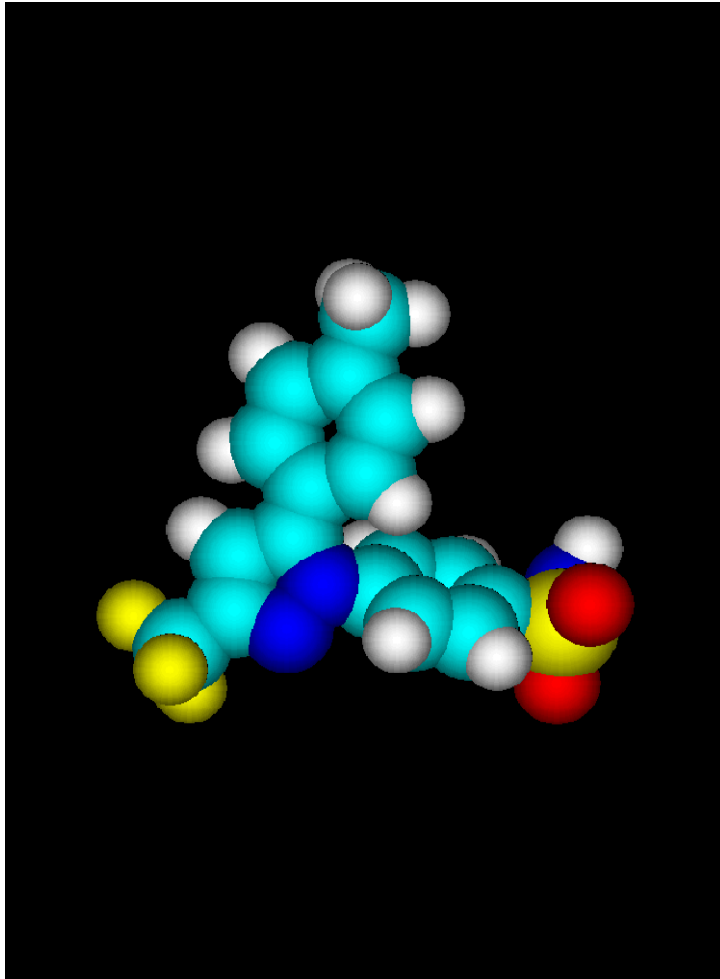
# Terapevtske indikacije

- Osteoartritis: indukcija COX-2 → PGE<sub>2</sub>
- Reumatoidni artritis: indukcija COX-2 → PGE<sub>2</sub>
- Bolečine po operacijah
- Bolečine pri menstruaciji
  
- **Protitumorna terapija**

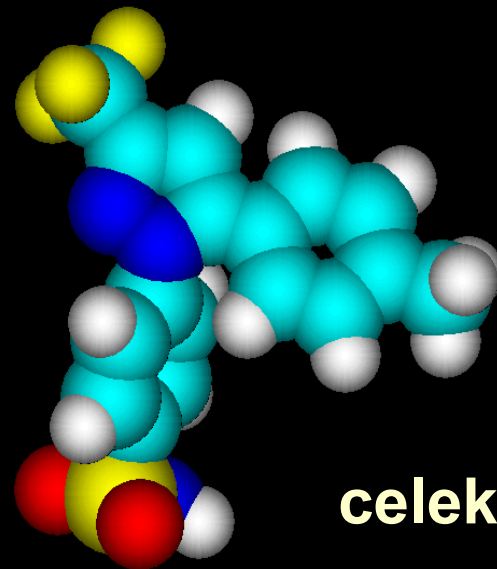
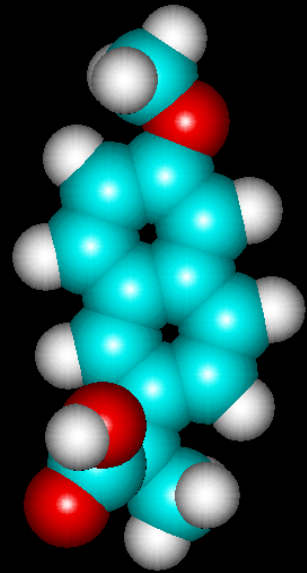
# Načrtovanje koksibov

Struktura	COX-1 inhibicija	COX-2 inhibicija
 <p>Dup 697</p>	$K_i(1) = 800 \text{ nM}$	$K_i(2) = 10 \text{ nM}$ $K_i(1)/K_i(2) = 80$
 <p>Celekoksib</p>	$K_i(1) = 0,015 \text{ mM}$	$K_i(2) = 40 \text{ nM}$ $K_i(1)/K_i(2) = 385$
 <p>Rofekoksib</p>	$K_i(1) = 0,050 \text{ mM}$	$K_i(2) = 40 \text{ nM}$ $K_i(1)/K_i(2) = 1250$

# Celekoksib



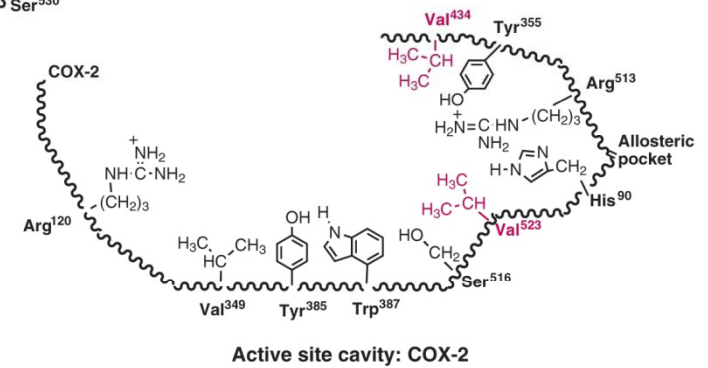
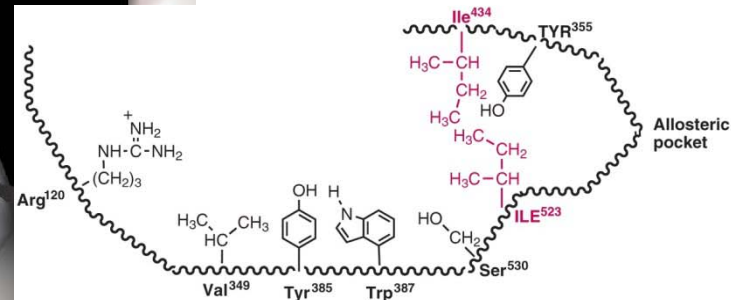
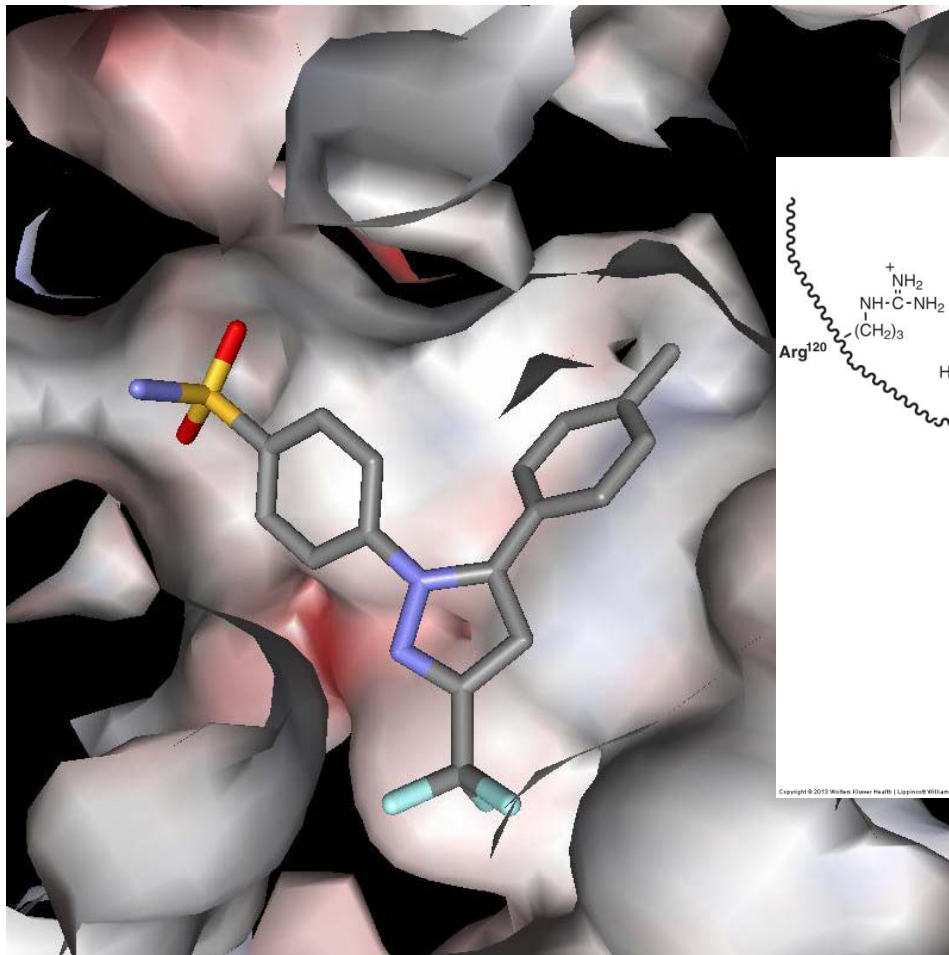
**naproksen**



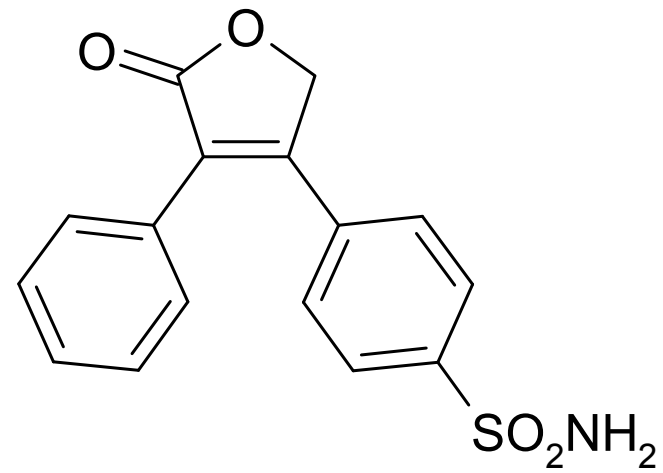
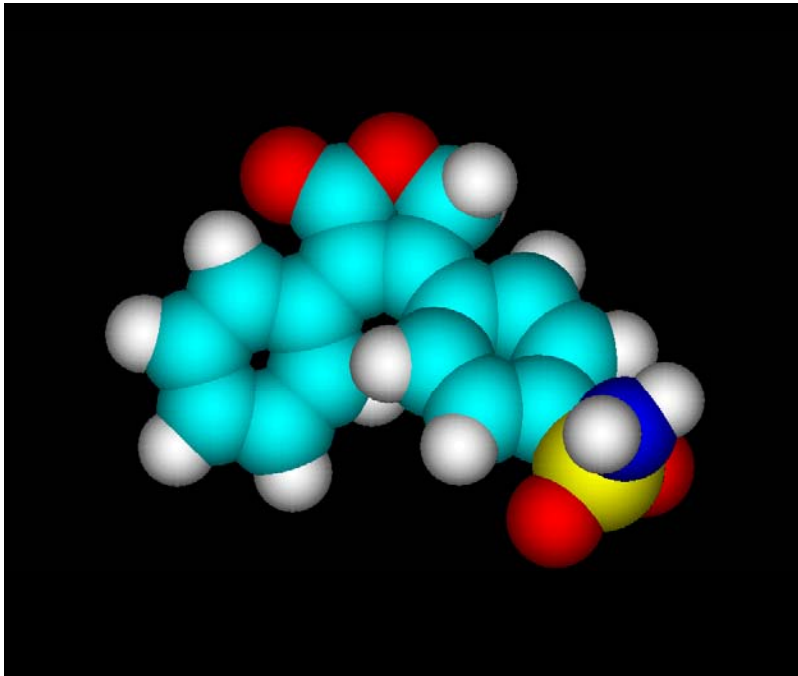
**celekoksib**



# Kristalna struktura celekoksiba v COX-2

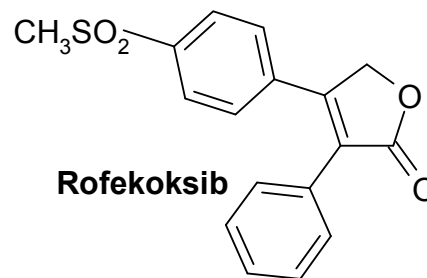
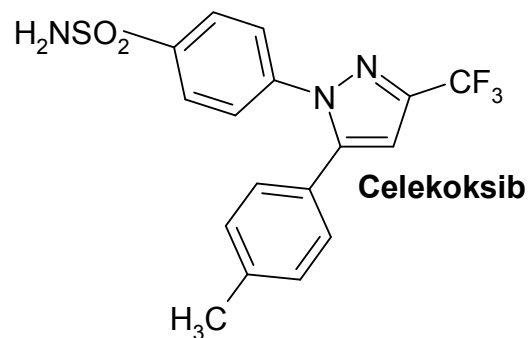


# Rofekoksib

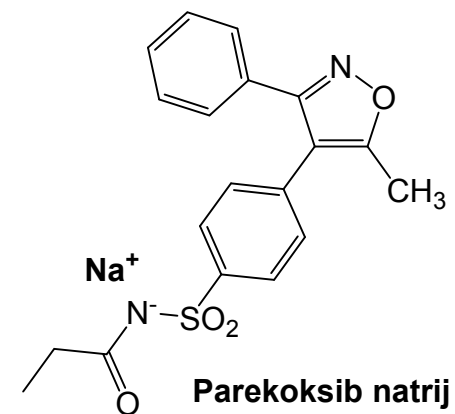
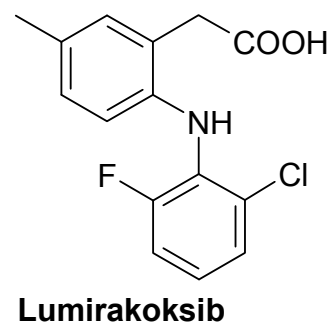
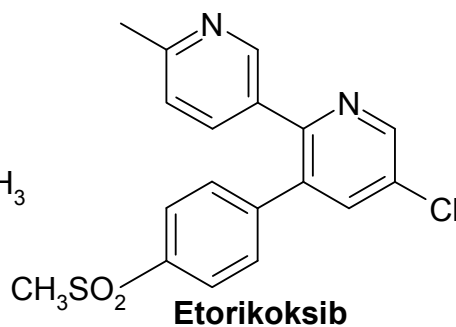
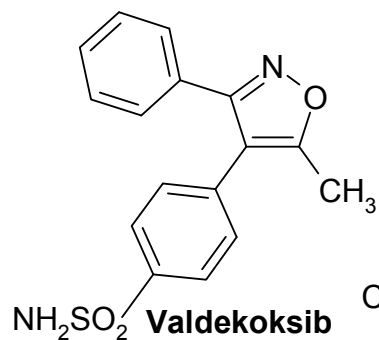


# Koksibi po generacijah

## 1. generacija koksibov

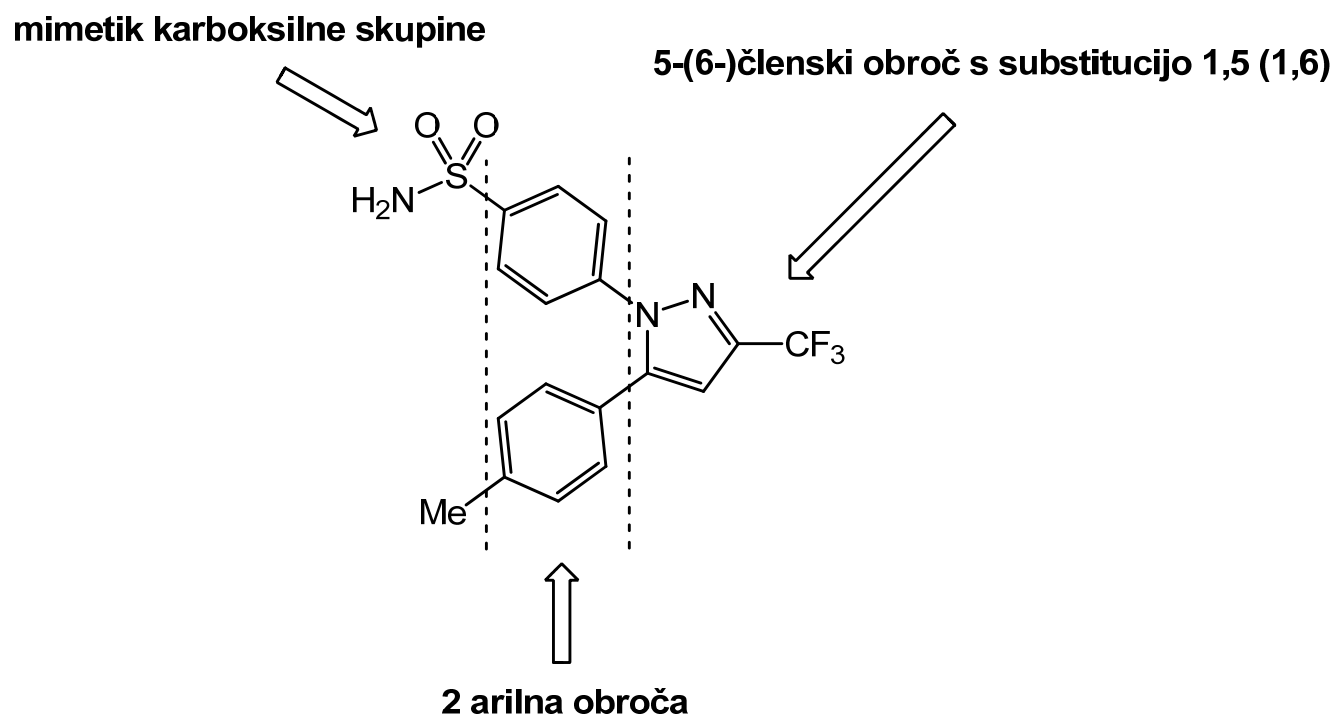


## 2. generacija koksibov



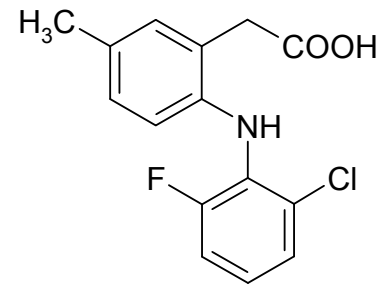
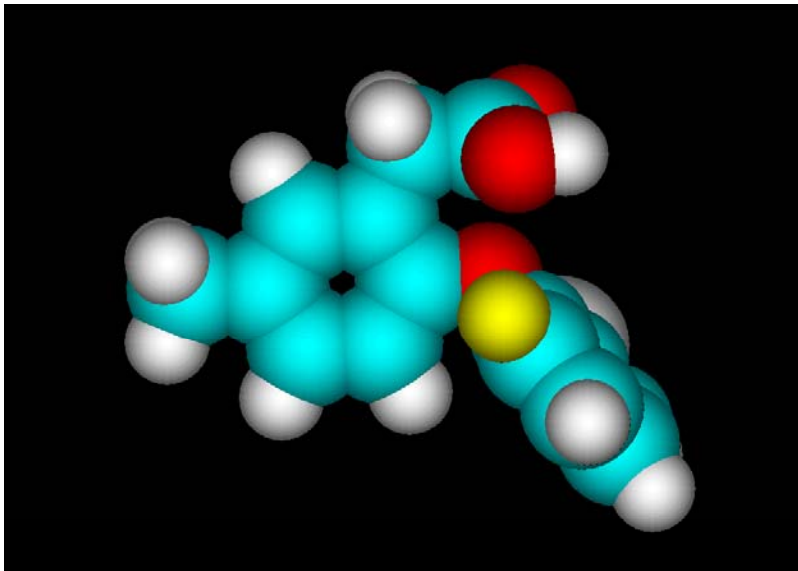
# SAR koksibov

- Splošni SAR večine predstavnikov



# Lumirakoksib

Derivat diklofenaka



# Koksibi po selektivnosti

## Pretežno COX-2 zaviralci:

- ETODOLAK
- MELOKSIKAM
- NABUMETON
- NIMESULID

## Selektivni COX-2 zaviralci:

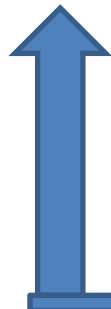
- CELEKOKSIB
- ETORIKOKSIB
- PAREKOKSIB
- ROFEKOKSIB
- VALDEKOKSIB
- LUMIRAKOKSIB

# Koksibi po selektivnosti

**TABLE 31.5 A Comparison of IC<sub>50</sub> (μmole) Binding Constants for Selective Versus Nonselective Cyclooxygenase (COX) Inhibitors**

Drug	COX-1	COX-2	COX-1/COX-2 Ratio
Etoricoxib	116	1.1	106
Rofecoxib	18.8	0.53	35
Valdecoxib	26.1	0.87	30
Celecoxib	6.7	0.87	7.6
Nimesulide	4.1	0.56	7.3
Diclofenac	0.15	0.05	3.0
Etodolac	9.0	3.7	2.4
Meloxicam	1.4	0.70	2.0
Indomethacin	0.19	0.44	0.4
Ibuprofen	4.8	24.3	0.2
6MNA	28.9	154	0.2
Piroxicam	0.76	9.0	0.08

Koksibi



IC<sub>50</sub>, half maximal inhibitory concentration; 6MNA, 6-methoxynaphthalene-2-acetic acid.

# Zaviralci COX-2 kot antirevmatiki

- Perspektivna skupina učinkovin brez ulcerogenega delovanja
- Velike možnosti pri terapiji raka na debelem črevesu



# Drugi učinki koksibov

- Koksibi **upočasnijo** rast kapilar v rakastem tkivu pri raku na črevesu in pri drugih oblikah.
- Koksibi **potencirajo** konvencionalno kemoterapijo raka.
- Koksibi **zavirajo** tvorbo amiloidnih plakov (Alzheimer)?

# Ni zlato vse kar se sveti...

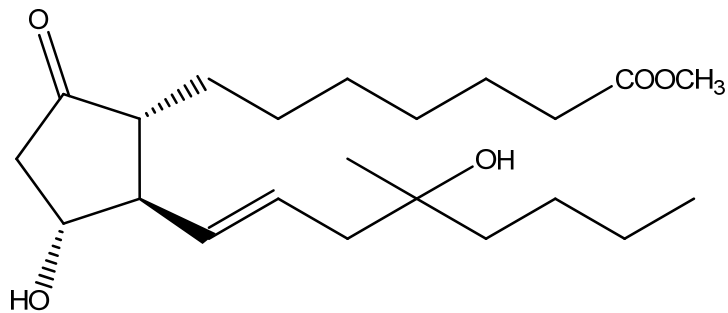
Koksibi – manjša incidenca GIT zapletov, toda:

- Kardiovaskularni zapleti!
- 3,6x višja incidenca infarkta (rofekoksib, študija VIGOR) – posledica inhibicije nastanka  $\text{PGI}_2$
- Potrebno spremljanje stranskih učinkov (ledvica)
- Povišan krvni tlak!

# Perspektive

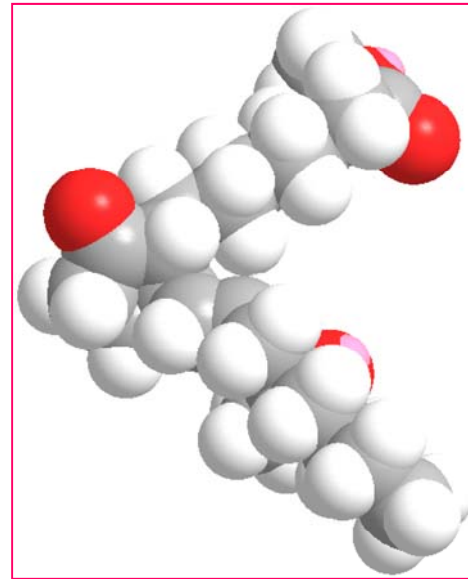
- Razvoj novih (NSAID) COX-1 in COX-2 zaviralcev – selektivno zoper COX-2, a ne brez učinka na COX-1?
- (Vnetno) Selektivni koksibi
- Antagonisti na receptorjih?
- Kombinacije s PGE<sub>1</sub> (misoprostol)

# Terapevtsko uporabni PGE<sub>1</sub>



## Misoprostol

Zaščita pred ulkusom  
pri jemanju NSAID

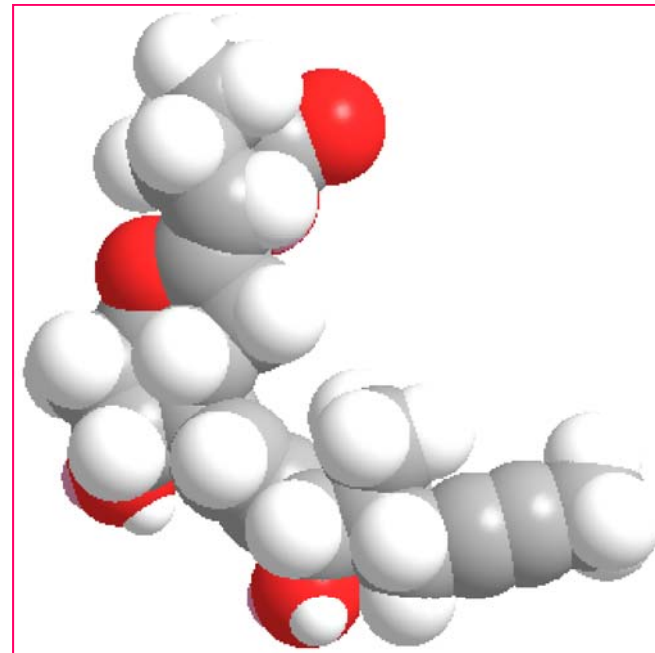
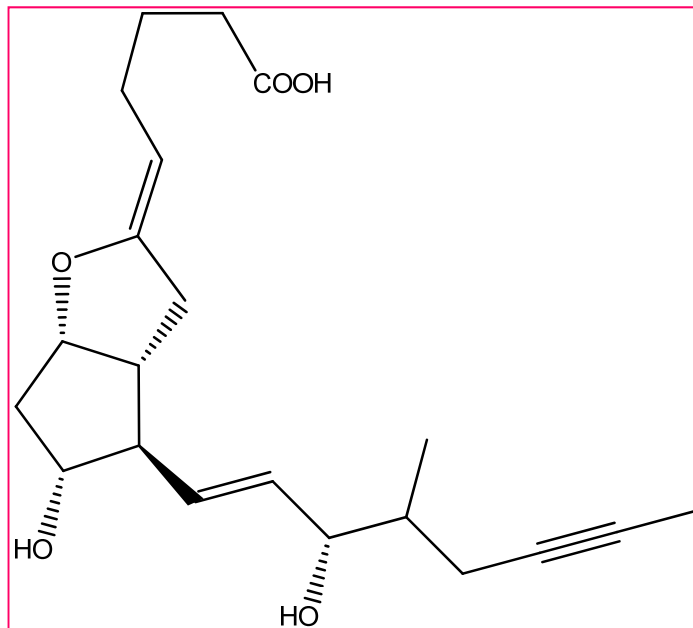


# Prostaglandini/levkotrieni in njihovi mimetiki; uporaba

Učinki: **mediatorji bolečine** **analgetiki, antirevmatiki**  
povzročijo dvig telesne T **antipiretiki**  
**delujejo citoprotektivno** **proti ulkusu**  
stimulirajo proliferacijo vezivnih celic  
**vplivi na strjevanje krvi** **preprečevanje strjevanja**  
**vplivi na gladke mišice** **krčenje maternice**

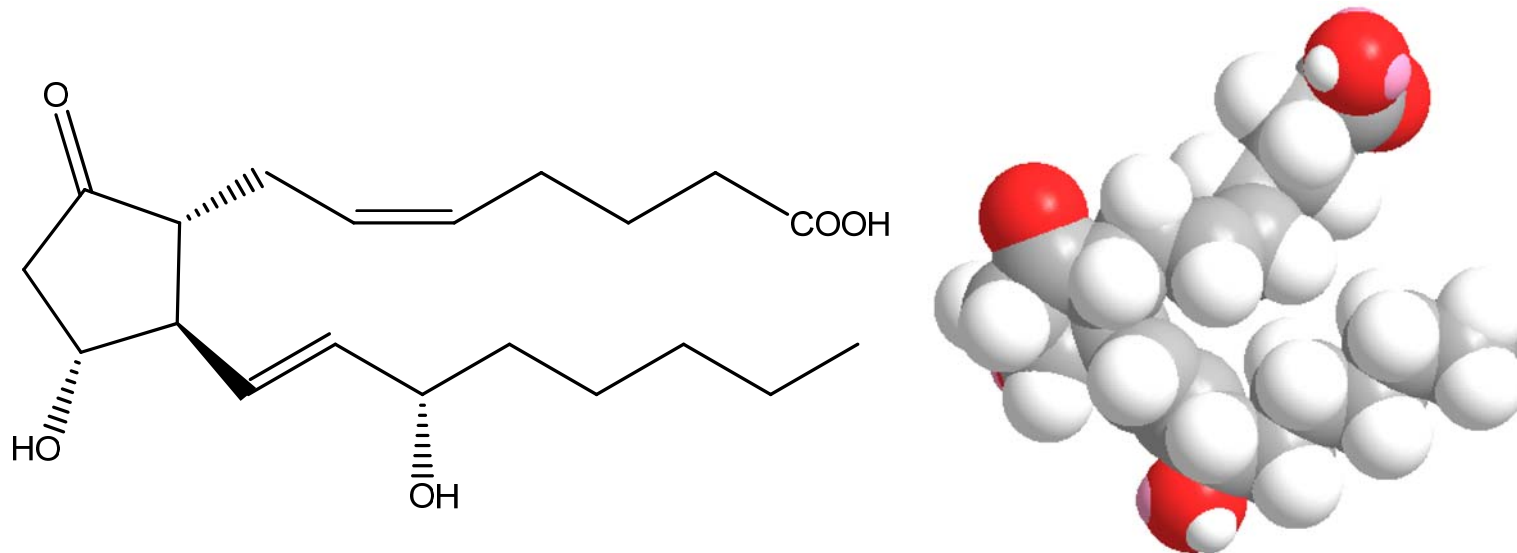
Antagonisti na leukotrienskih receptorjih: **antiastmatiki**

# Terapevtsko uporabni PGI-2



**Iloprost analog PGI-2**  
antitrombotik

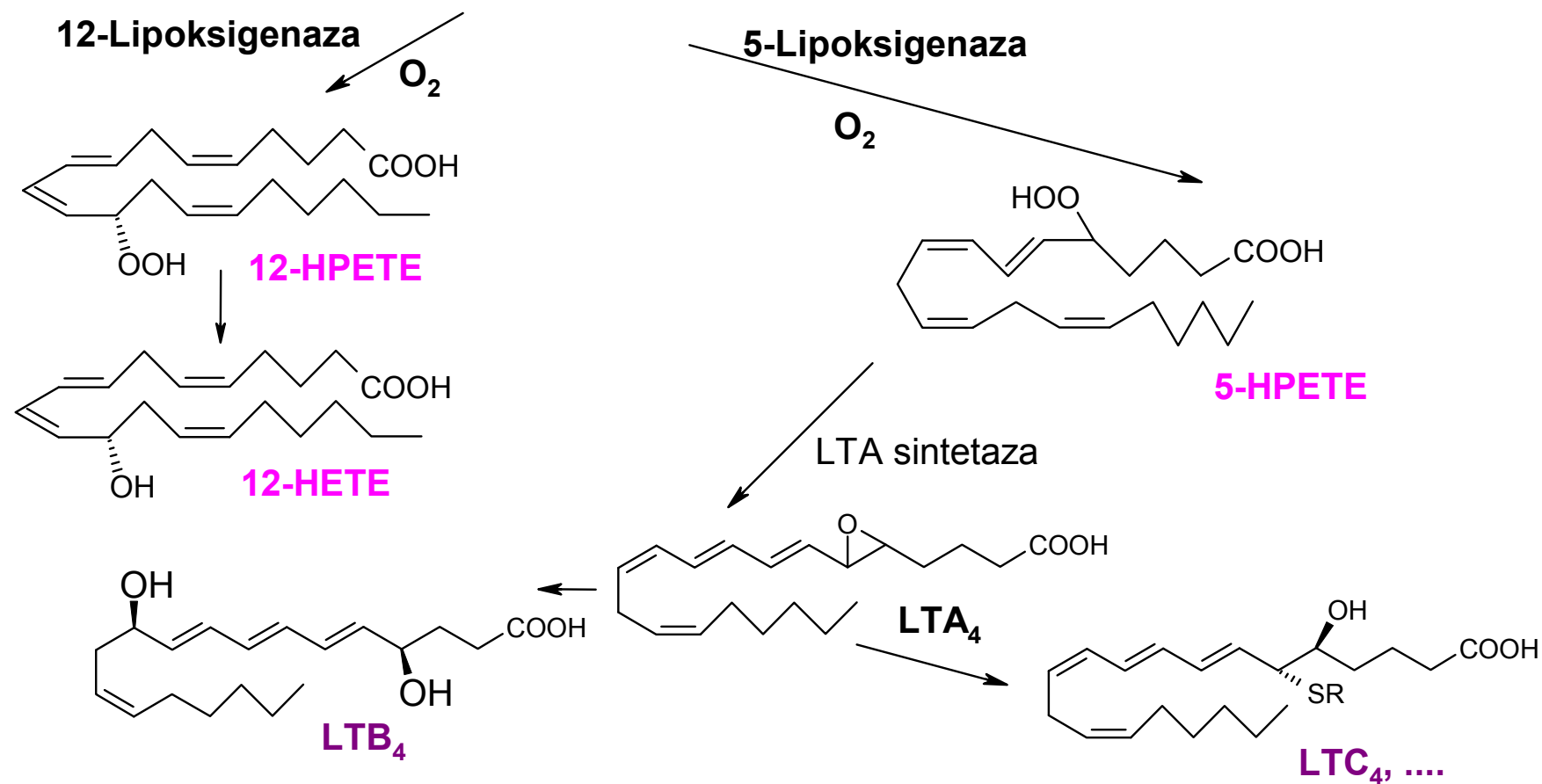
# Terapevtsko uporabni PGE-2



**Dinoproston**  
za sproženje popadkov

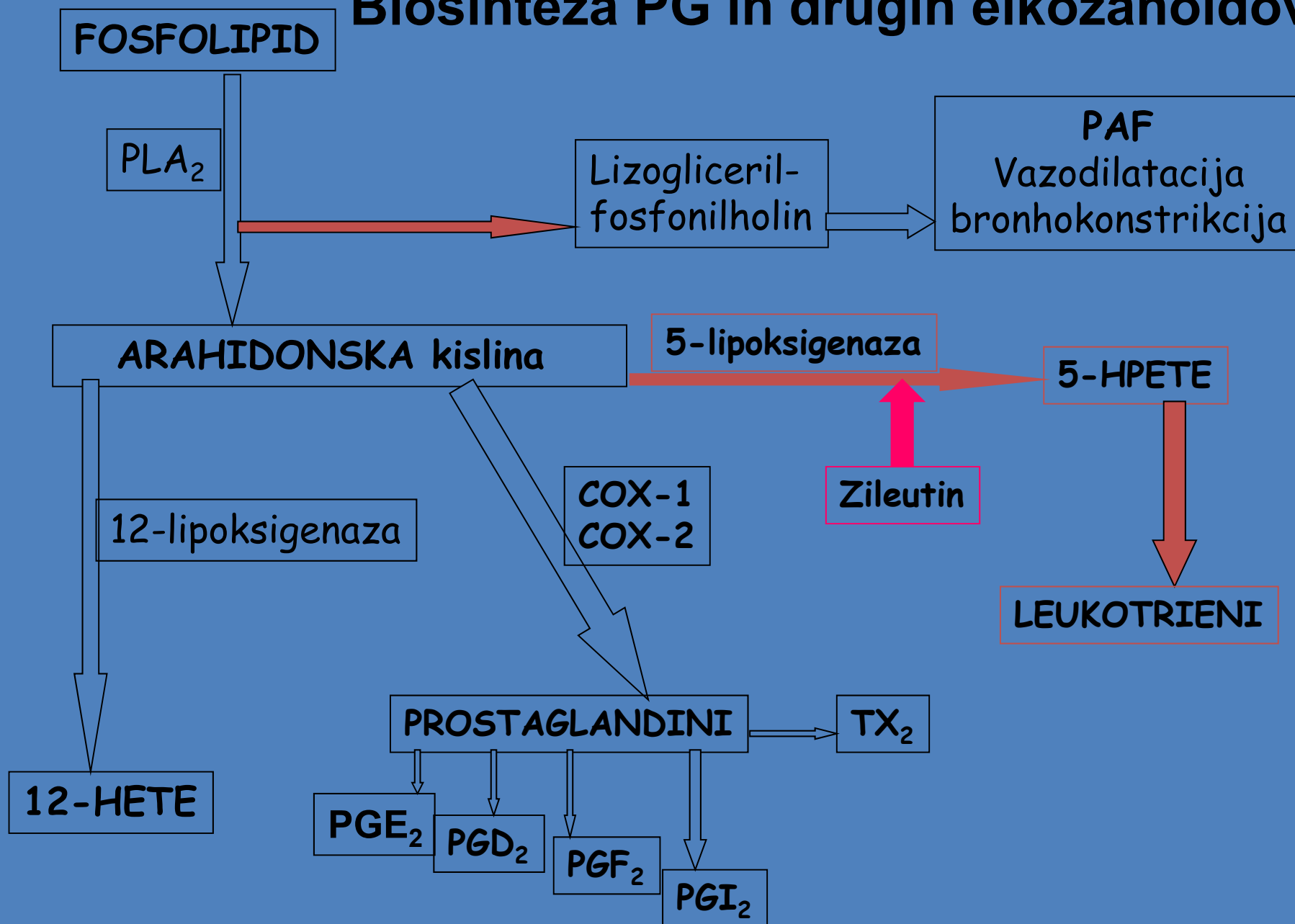
# Biosinteza LEUKOTRIENOV

Arahidonska kislina

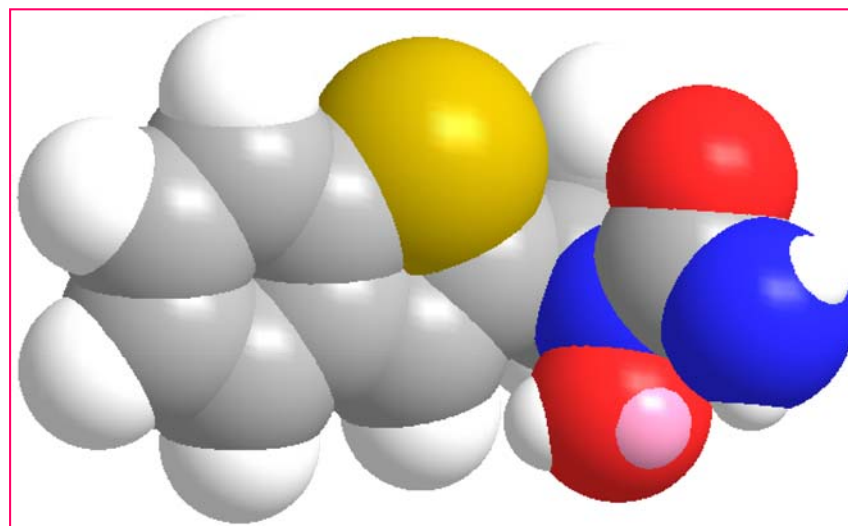
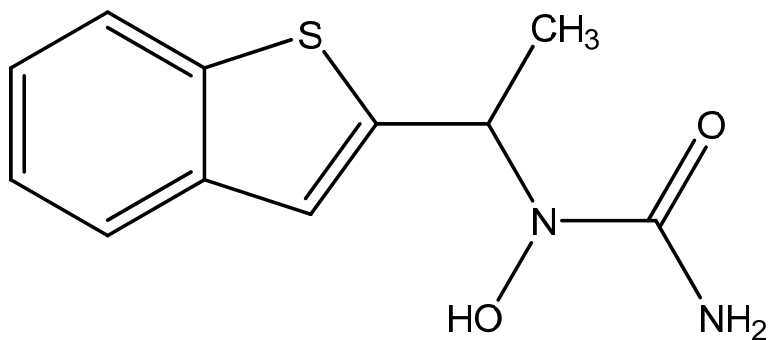




# Biosinteza PG in drugih eikozanoidov

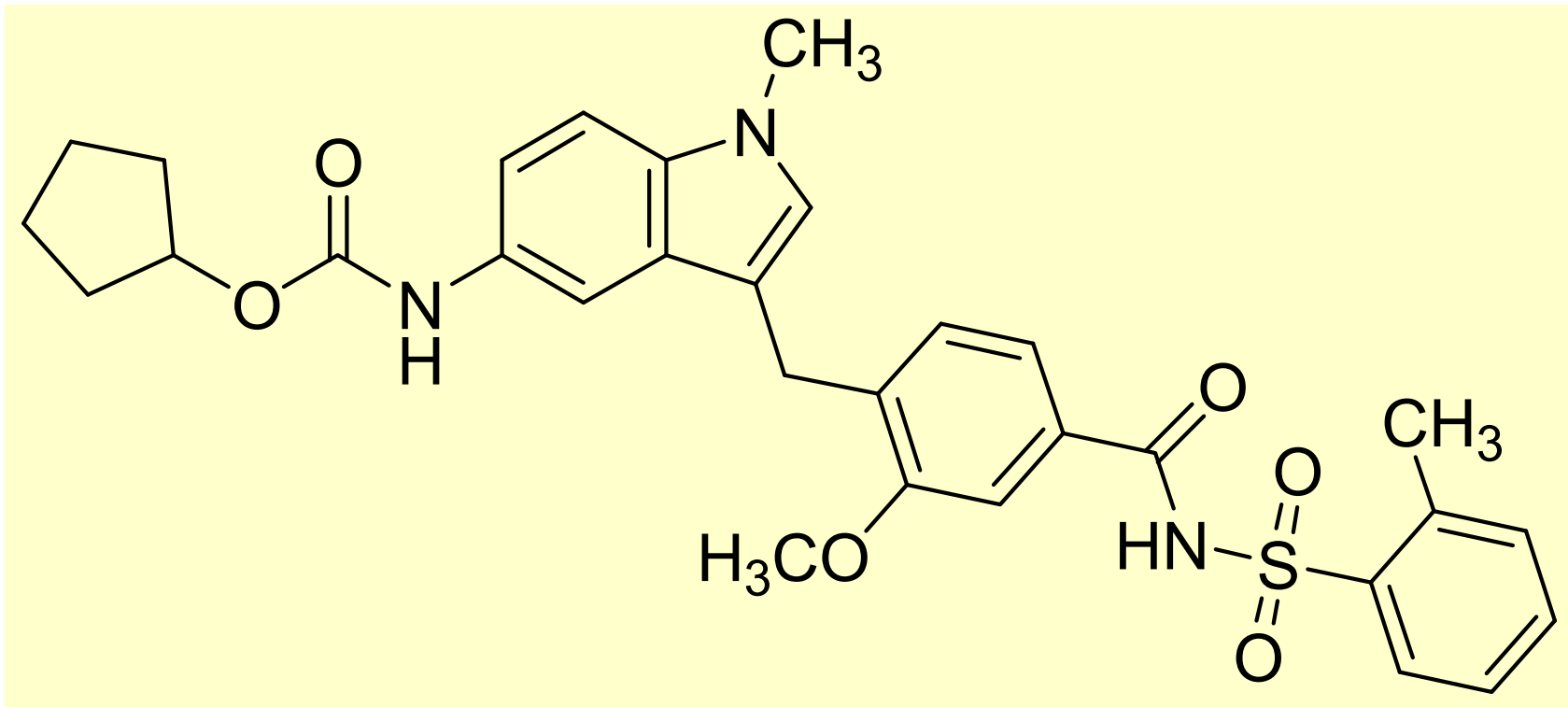


# 5-lipoksigenazni inhibitor zileutin

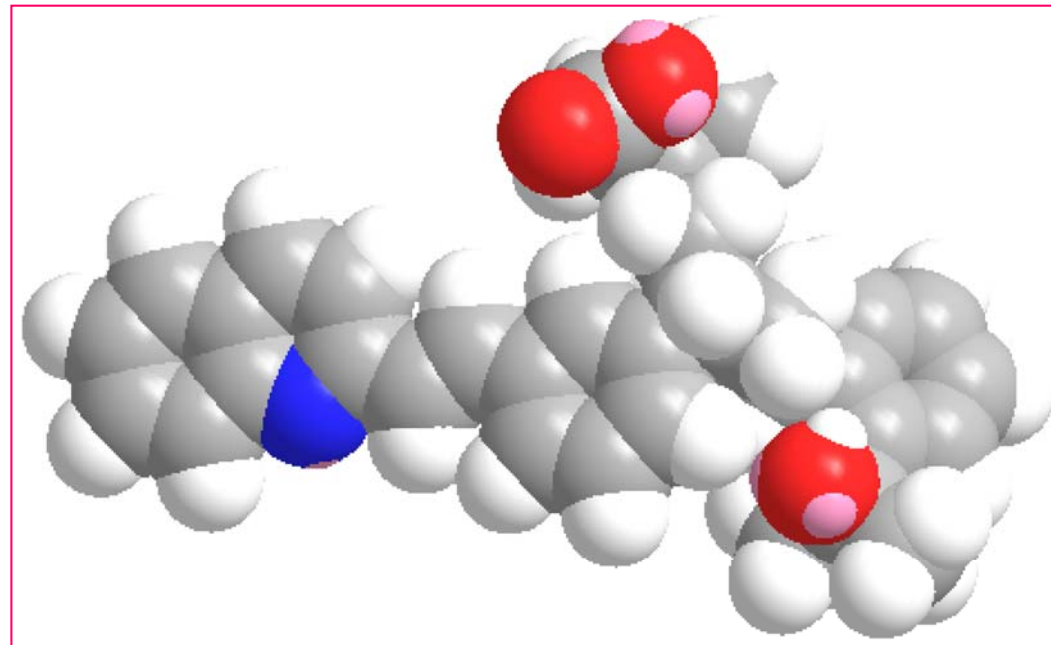
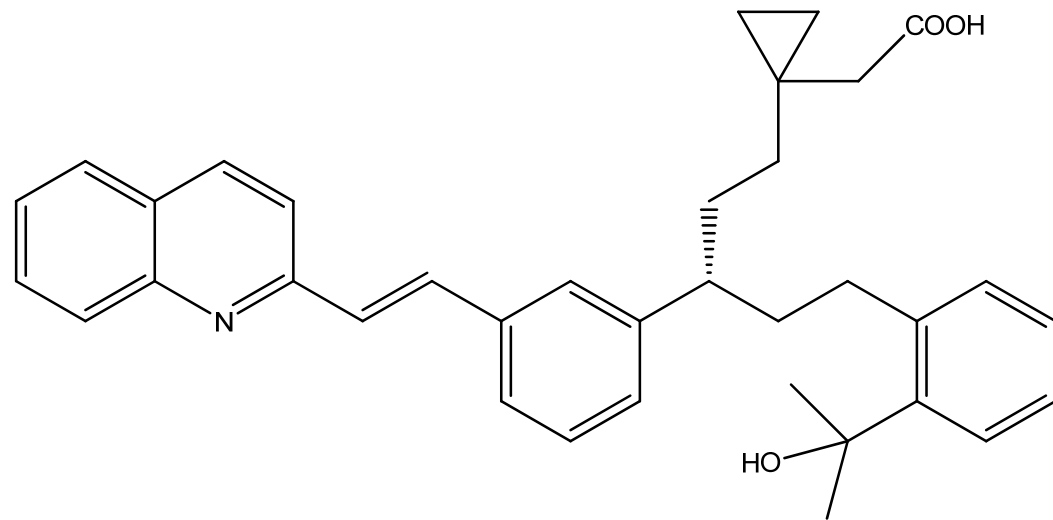


Zafirlukast: kompetitivni antagonist na ***cysLT<sub>1</sub>*** receptorju.

Antiastrmatik



# Montelukast antiastmatik



# Literatura predavanj

Foye's Principles of Medicinal Chemistry, 5. (6.) izdaja:

- 32. (36.) poglavje