

# NON STEROİDAL ANALJEZİK ANTİPİRETİK ANTİİNFLAMATUAR İLAÇLAR (NSAİİ)

Prof. Dr. Canan KUŞ

*Farmasötik Kimya Anabilim Dalı*

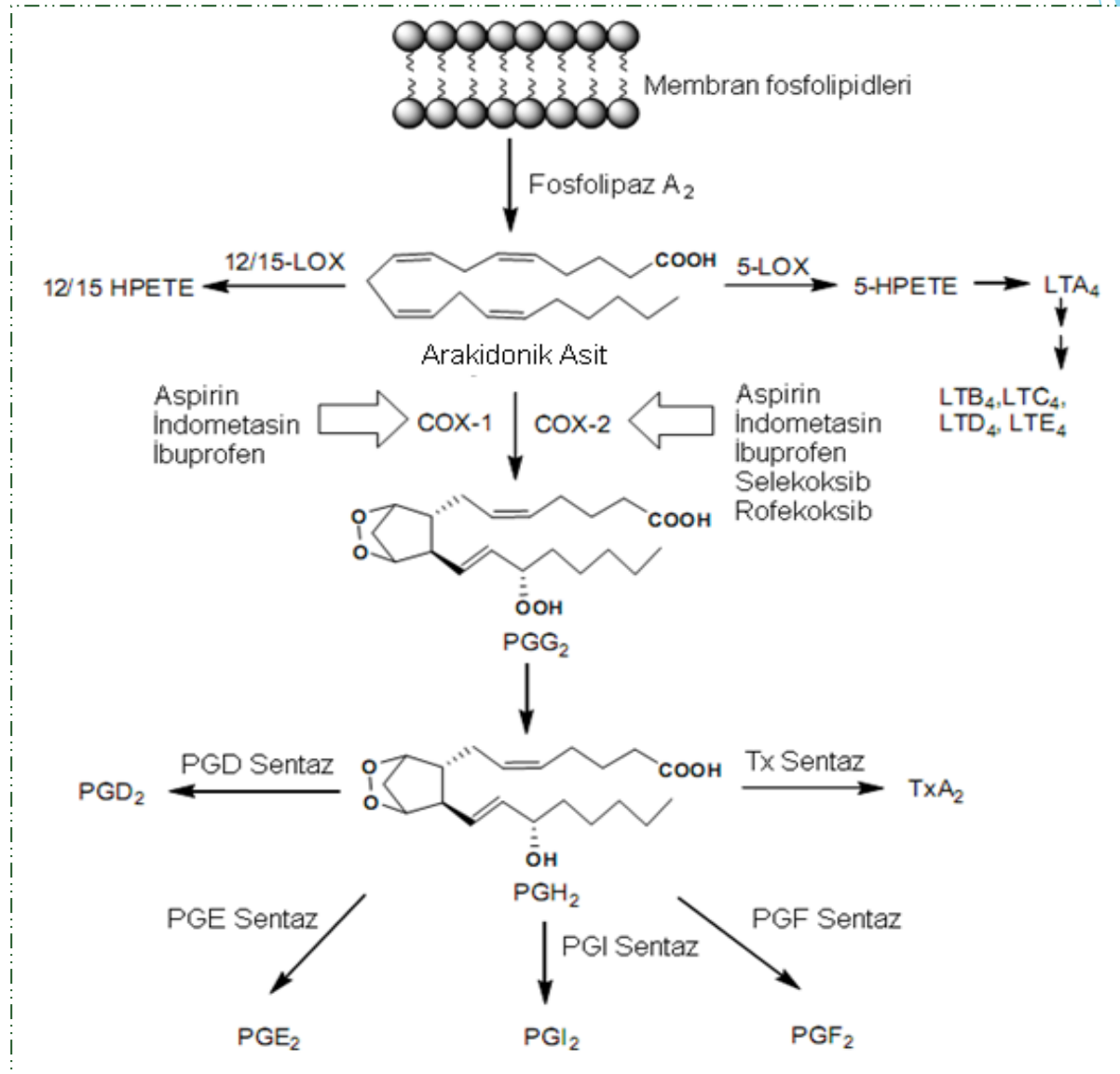
2020



# Tarihçe

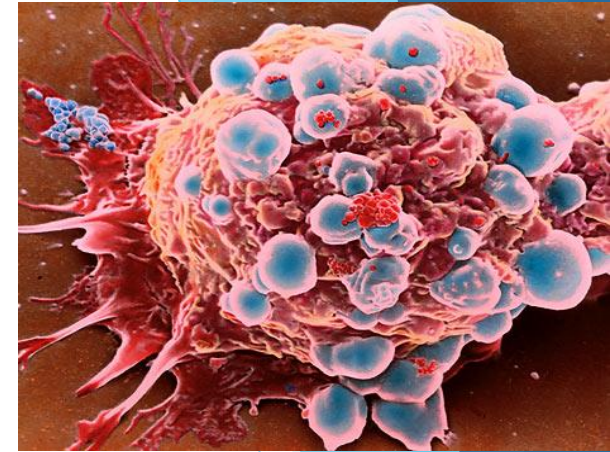
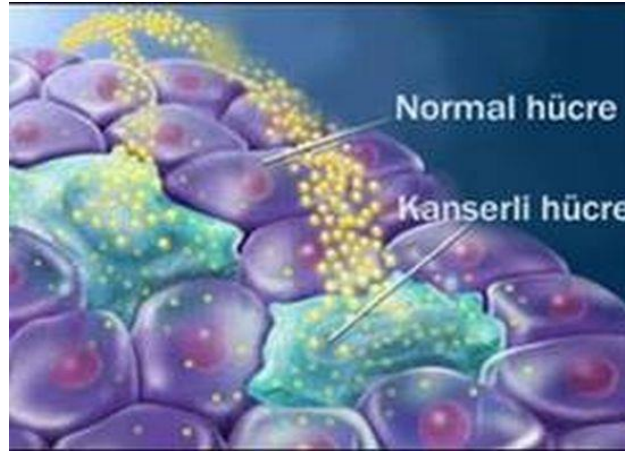
- MÖ 2450 de ilk kez Mısırlılar tarafından ağrı kontrolü gerçekleştirilmiştir (Cryoanalgesia-aşırı soğuk uygulaması)
- 1860: Salisilik asit sentezlenmiştir.
- 1897: Asetilsalisilik asit sentezlenmiştir.
- 1899: Asetilsalisilik asit, **aspirin** adıyla kullanımına sunulmuştur.
- 1971: NSAİİ'ların etki mekanizmaları anlaşılmıştır.
- 1976: Siklooksijenaz enzimi COX izole edilmiştir.
- 1990s: COX enziminin indüklenebilir izoformu keşfedilmiş ve **COX-2** olarak adlandırılmıştır.
- 1999: İlk olarak **selekoksib** ardından **rofekoksib** kullanımı onaylanmıştır.
- 2002: **COX-3** keşfedilmiştir.

# Prostaglandin Biyosentezi



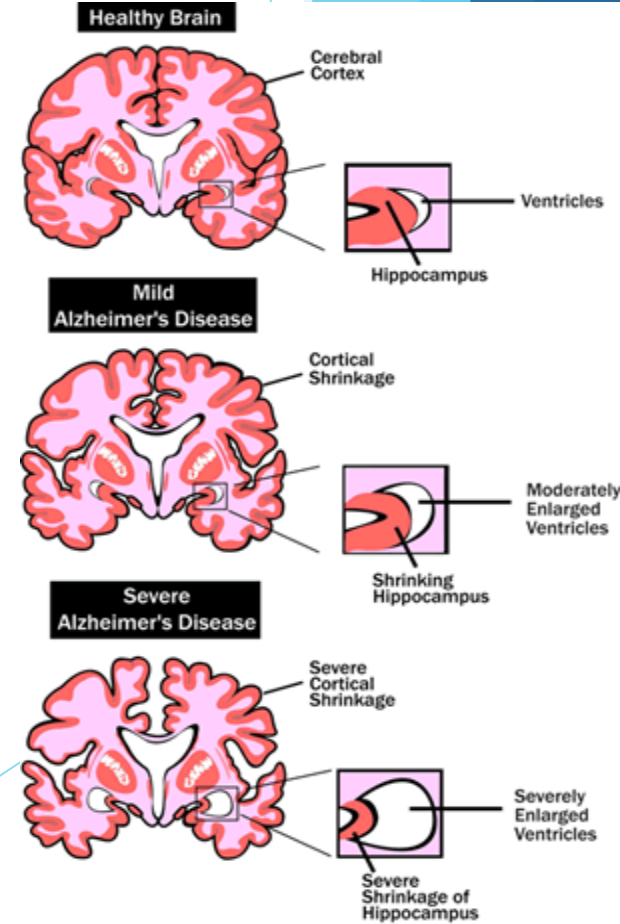
# Nonsteroidal Antiinflamatuvar İlaçlar

- ▶ NSAİİ'lar, analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etkilidirler.
- ▶ Romatoid artrit, osteoartrit, ankilozan spondilit, gut, dismenore, baş ve diş ağrısı gibi klinik bozukluklarda kullanılırlar.



NSAİİ'ların bu etkilerinin yanı sıra;

- kanserin büyümesinin ve gelişmesinin engellenmesi,
- apoptozisin regülasyonu,
- Alzheimer hastalığına karşı kullanılması gibi yeni terapötik etkileri keşfedilmiştir.



# Etki Mekanizmaları

× **1- Siklooksigenaz enzim inhibisyonu**

× **2- Aktif oksijen radikallerinin bağlanması**

Kısmen iltihabi dokuda oluşan aktif oksijen radikallerinin bağlayıp, inaktive edilmesi

× **3- Lizozom membran stabilizasyonu**

Proenflamatuar etkinlik gösteren lizozomal enzimlerin salıverilmesi inhibe edilir.

Lizozomların membranı ancak yüksek konsantrasyonda stabilize edilir.

## **SİKLOOKSİGENAZ ENZİMİNİN BULUNDUĞU YERLER**

- ❖ **COX-1 tüm vücut dokularında (barsak, böbrek ve trombositler dahil) yapısal olarak mevcut olan bir enzimdir.**
- ❖ **COX-2 beyin ve kısmen böbrek hariç diğer dokularda çok az bulunur.**
- ❖ **COX-2'ye özellikle inflamasyonlu dokularda rastlanır ve gastrik mukozada rastlanılmamıştır.**

## **SİKLOOKSİGENAZ ENZİMİNİN İNHİBE EDİLMESİ İLE MEYDANA GELEN YAN ETKİLER**

- ❖ **Kullanılmakta olan NSAİİ'lerin tümü COX-1 veya COX-2'yi beraber inhibe eder.**
- ❖ **Bu nedenle NSAİİ'ler, antiinflamatuvar ve analjezik bileşikler olmalarına rağmen, kimi zaman hayatı tehdit edebilecek kadar ciddi yan etkilere sahiptirler.**
- ❖ **Bu advers etkilerden en önemlileri; ülserasyon, perforasyon (delinme), obstrüksiyon (tıkanma) ve kanamayı da içeren üst mide-barsak kanalı mukozal yaraları, trombosit fonksiyonunun değişmesi, böbrek fonksiyonunun bozulması, hipertansiyonun şiddetlenmesi ve özellikle yaşlı popülasyonunca kullanılan diğer ilaçlarla etkileşimleridir.**



# Analjezik Etki:

**2 Tip ağrı mediatörü vardır;**

**1- Aljezik mediatörler (Bradikinin, histamin, serotonin, P maddesi, anjiotensin)**

**2- Hiperajik mediatörler (Prostasiklin, prostaglandinler-PGH<sub>2</sub>)**

**Narkotik olmayan analjezikler hiperajik mediatörlerden arakidonik asitten oluşan prostasiklin ve prostaglandinler (PGE<sub>2</sub>) 'in sentezini inhibe ederek etki gösterirler.**

# **Antienflamatuar etki:**

**Enflamasyonun biyolojik sistemde neden olduğu temel değişiklikler;**

- 1. Vazodilatasyon sonucu vasküler permeabilite artışı**
- 2. Hücrelerde infiltrasyon ve fagositoz gelişmesi**
- 3. Bozunmuş yeni bağ dokularının sentezini ve tamirini sağlayan fibroblastların çoğalması**

# **Antipiretik Etki:**

**Vücut sıcaklığı hipotalamusun ön kısmında bulunan termoregülatör merkez tarafından düzenlenir.**

**Pirojen maddelerin vücut temperatüründe yaptığı yükselmeyi ortadan kaldırırlar.**

# PROSTAGLANDİNLER'in ağrı ve ateşte rolü

## AĞRI

- Prostaglandinler nosiseptörlerin stimulusa karşı duyarlılığını arttırırlar.

## ATEŞ

- Prostaglandinler termoregülatör nöronları uyararak ateşin daha da yükselmesini sağlarlar.

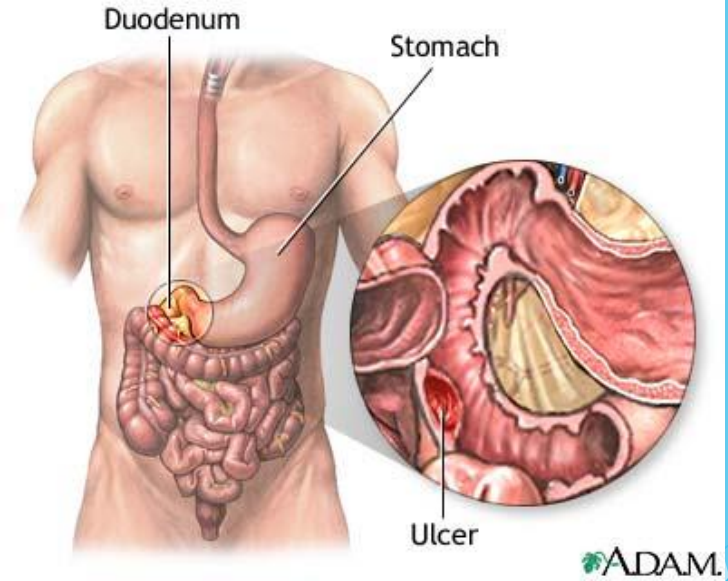
# NSAİİ'LARIN YAN ETKİLERİ



# NSAİİ'lerin Gİ Sistem Üzerine Etkileri

NSAİİ'lar gastroprotektif prostaglandinlerin sentezini bloke ederler.

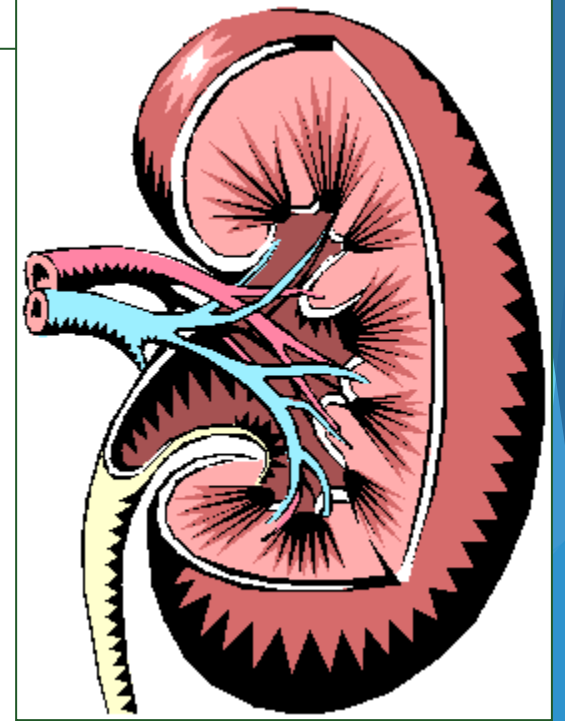
Gastrik asit sekresyonunu	↑
Mukus sekresyonu	↓
Bikarbonat sekresyonu	↓
Mukoza kan akımı	↓



Dispepsi, bulantı-kusma, reflü, gastrik erezyon, gastroduodenal ülser, perforasyon, kanama

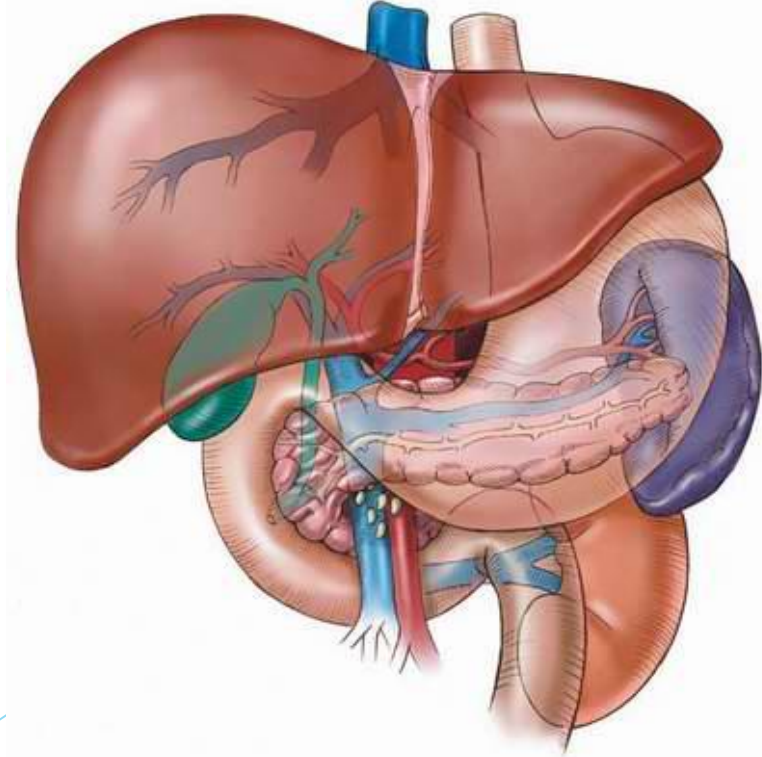
# NSAİİ'ların Böbrek  zerine Etkileri

- Kilo alımı
-  dem
- Hiperkalemi
- Hipertansiyon
- Konjestif kalp yetmezliđi



# NSAİİ'lerin Hepatotoksik Etkileri

- Hemen hemen tüm NSAİİ'lerin hepatik toksisite yaptığı bildirilmiştir.
- COX inhibisyonu ile ilgisiz olduğu düşünülmektedir.

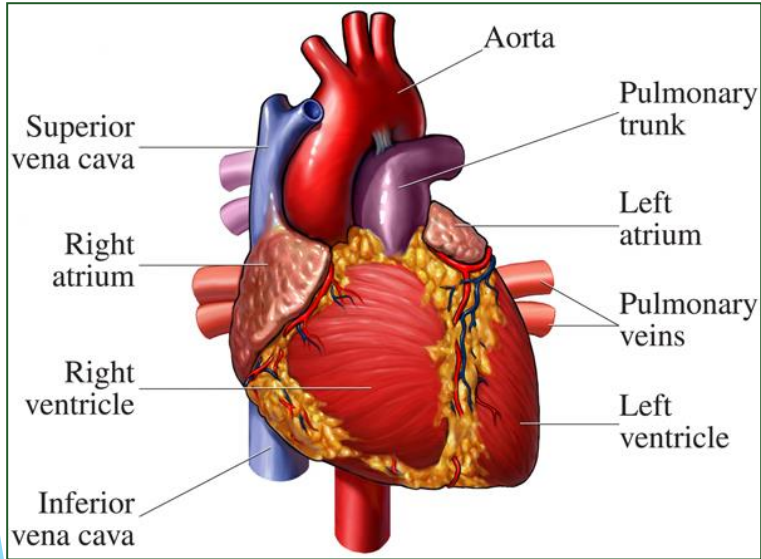




# NSAİ İlaçların Merkezi Sinir Sistemi Üzerine Etkileri

Baş ağrısı, baş dönmesi, sersemlik, tinnitus, işitme kaybı,  
konfüzyon, halusinasyon, İNTİHAR?

# NSAİİ'lerin Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri



## NSAİİ'ler

- myokard infarktüsü,
- ani ölüm,
- iskemik inme ve geçici iskemik olaylar gibi kardiyovasküler olay riskini artırır.

# NSAii'lerin Sınıflandırılması

# 1-) SALİSİLİK ASİT TÜREVLERİ

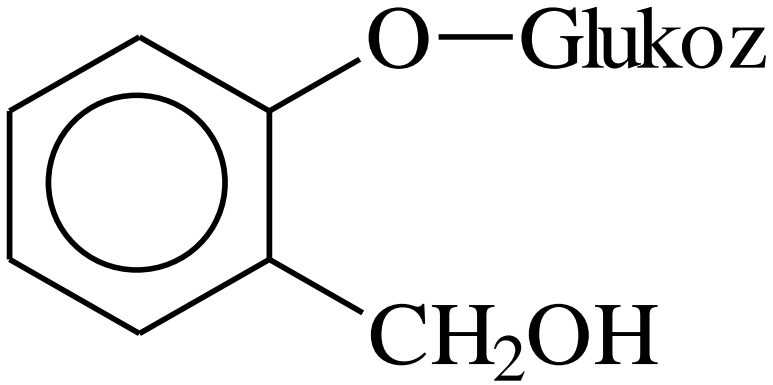
1828'de Leroux tarafından salisin glikoziti *Salix alba*'dan elde edilmiş ve antipiretik olarak kullanılmıştır.

1838 Piria salisinden salisilik asit elde etmiş. Sentezi ise Kolbe ve Leutmann tarafından 1860'da gerçekleştirilmiştir.

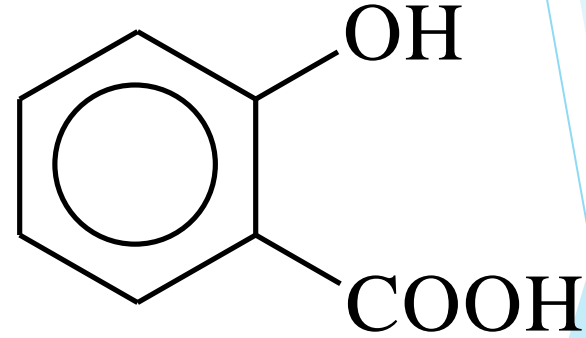
Asidik özellikteki salisilatlar düşük pH'da gastrik sıvıda noniyonize olarak bulunurlar, lipoit özellikteki membrandan hızlı bir şekilde absorblanırlar.

# I. Tip Salisilik Asit Türevleri

## SALİSİN



## SALİSİLİK ASİT

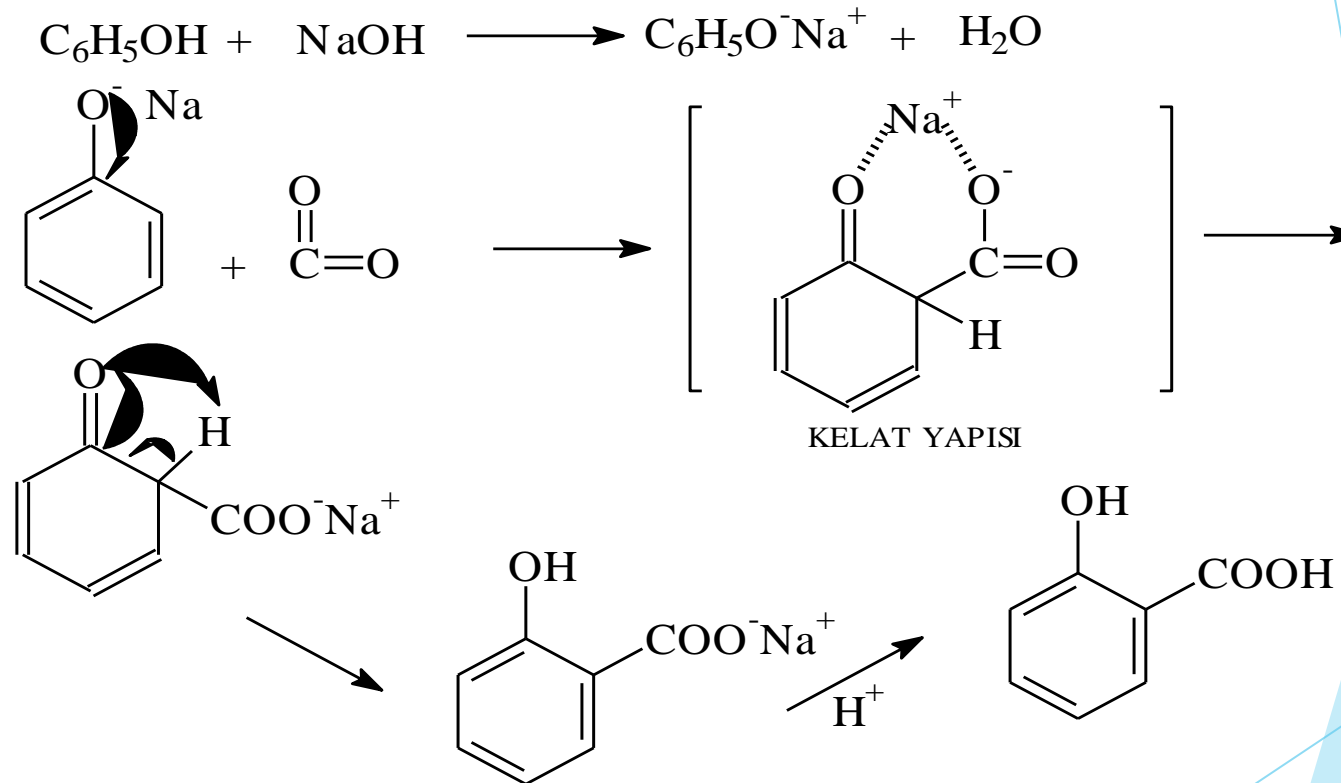


(o-Hidroksi benzoik asit)

Haricen solusyon ya da pomatları kullanılır.

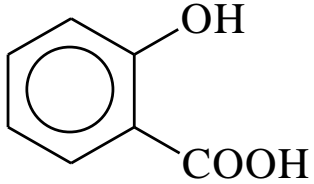
Antienflamatuar-analjezik, antiseptik, keratolitik etkilidir.

# Salisilik asit sentezi: Kolbe-Schmitt Reaksiyonu

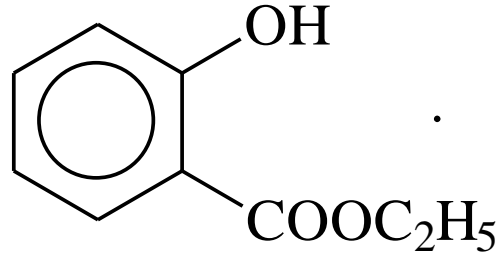


# I. Tip Salisilik Asit Türevleri

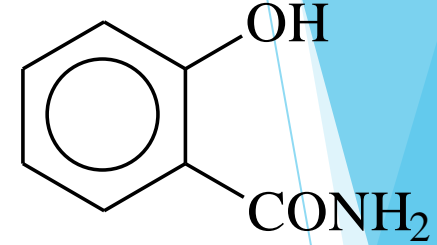
**Dietilamin Salisilat**  
**ALGESAL® ALGESAL**  
**SURACTIVE®**  
pom,PREPAGEL® jel  
REPARİL GEL N®Jel.



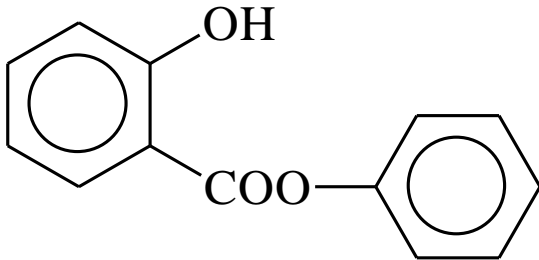
**Etil Salisilat**  
**NOVOPYRINE®**



**Salisilamid**  
**GRİBAN® A-FERİN®**  
**CORSAL®, CORYBAN-D®**

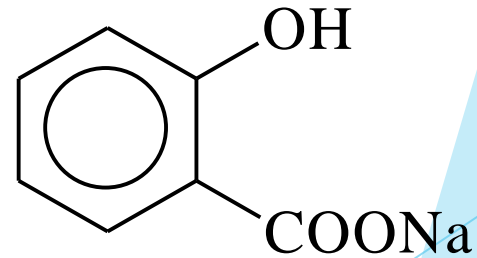


**Fenil Salisilat** **SALOL®**



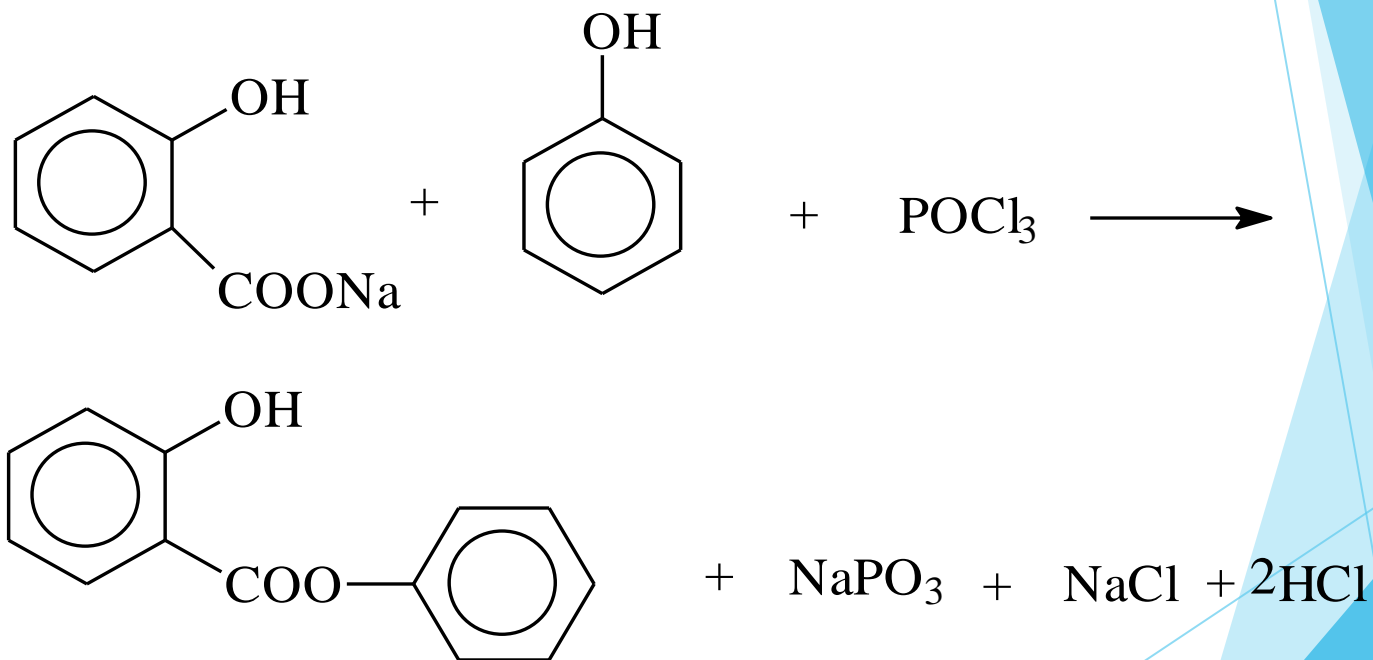
Barsak antiseptiği %10luk pom.  
güneş yanıklarında kullanılır.

**Sodyum Salisilat** **ENTERSAL®**



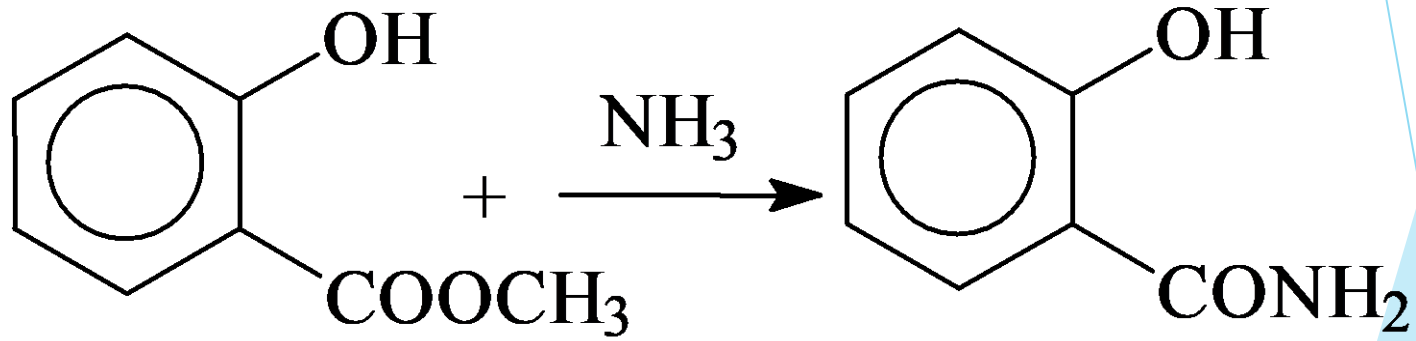
Akut eklem romatizmalarında  
barsaklarda dağılan kaplamalı tabletler  
şeklinde kullanılır.

## Fenil Salisilat Sentezi:

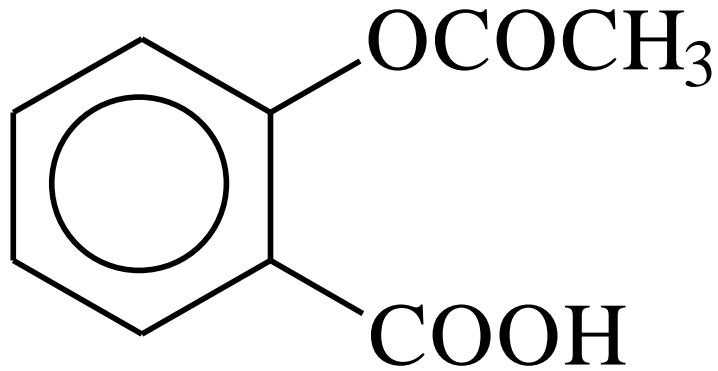




# Salisilamid Sentezi



## II. Tip Salisilik Asit Türevleri



### Asetilsalisilik Asit

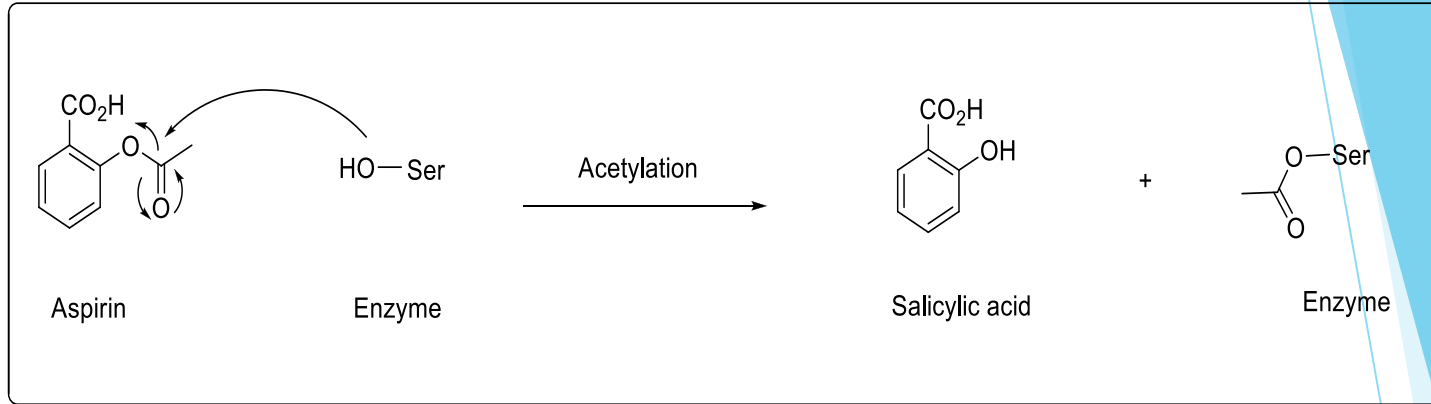
ASPIRİN®                      BABYPRİN®  
LOKMAN® ALKA-SETZER®    Eff.  
tab. ASABRİN®    Tab. ASPİNAL®  
ASPIRİN    FORT®    ASPIRİN-  
PLUSC®    ATASPİN®    CORASPİN®  
enterik tb    DİSPRİL®    DOLVİRAN®  
ECOPIRİN®                      FULPEN®  
SEDERGİNE                      VİT                      C®  
THOMAPYRİN®

1853 yılında Gerhardt aspirini sentezlemiş, ancak farmakolojik etkisi 1899 yılında Hoffman ve Dreser tarafından bulunmuştur.

Tam Analjezik-Antienflamatuar-Antipiretik.

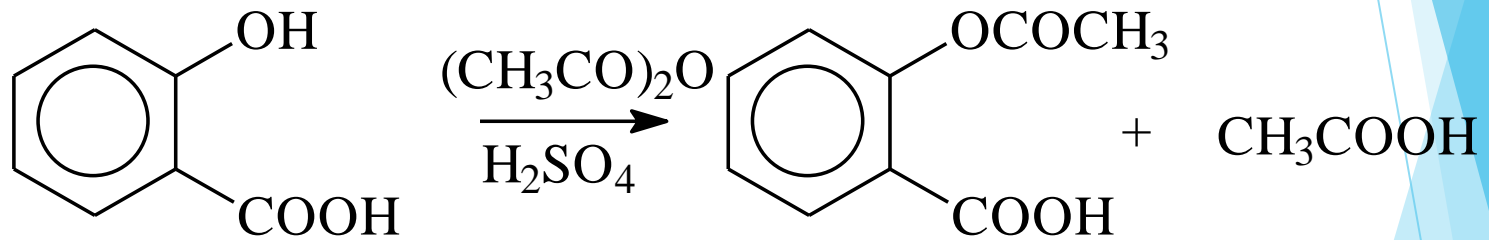
Aspirin suda zor çözünür.

- Asetilsalisilik asit, NSAİİ'lar içinde en fazla kullanılanı ve en ucuz olanıdır.

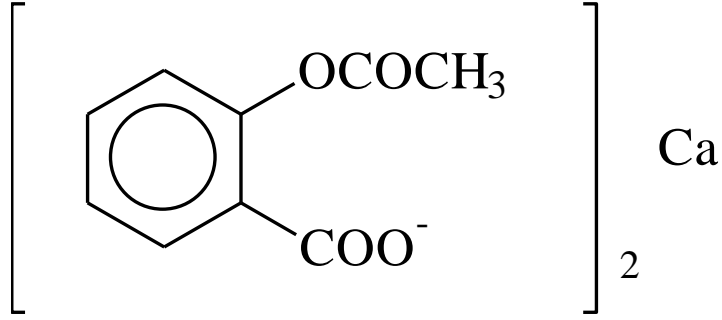


- Asetilsalisilik asit, siklooksijenaz enziminin aktif konumundaki serin rezidüsünü asetilleyerek irreversible inhibe eder. Diğer NSAİİ'lar reversible inhibisyon yapar.
- Nonselektif COX inhibitörüdür. COX-1'i COX-2'ye göre daha güçlü inhibe eder.
- Antiagregan etkisi düşük dozlarda oluşur. Bu nedenle çeşitli kardiyovasküler hastalıkların tedavisi ve profilaksisinde kullanılır.

## Asetil salisilik asit eldesi

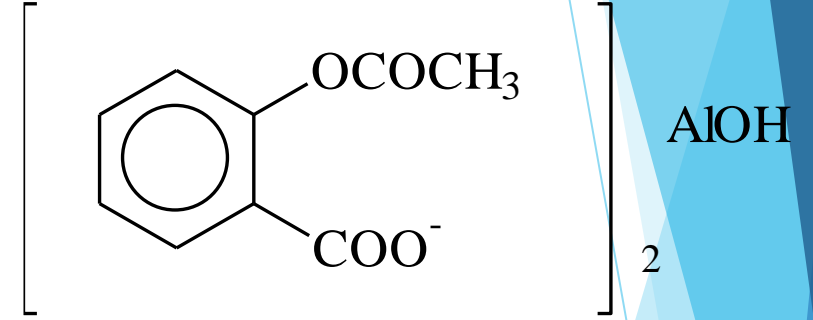


# Kalsiyum Asetil Salisilat NÖTRAS®



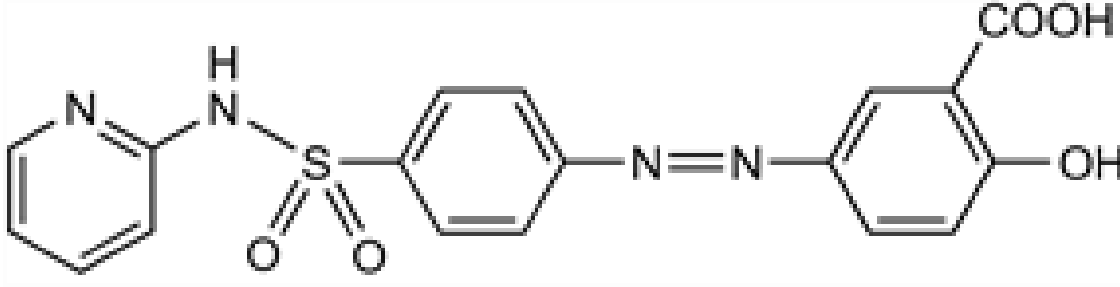
Aspirinin suda çözünen şekli ve  
Aspirinin sulu çözeltisinin  
hazırlanmasında kullanılır.

# Aluminyum Asetil Salisilat ALASPİN®



İstenmeyen koku ve tadı  
ortadan kaldırır ,  
Çocuk aspirini hazırlanmasında kullanılır.

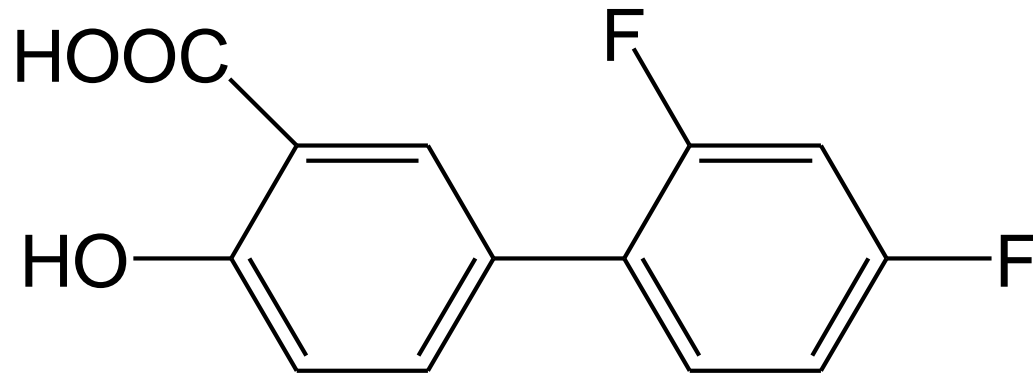
# Sulfasalazin



2-hidroksi-5-{{[4-[(2-piridinil)amino]sülfonilfenil]azo}benzoik asit

- Azo bağı ile birbirine bağı 5-aminosalisilik asit ve sülfapiridinden oluşmaktadır. Sulfasalazin ve iki metaboliti de antibakteriyel, antiinflamatuvar ve immunosupresif etkilidir.
- Sulfasalazin ve 5-aminosalisilik asit, ülseratif kolit ve Crohn hastalığı gibi inflamatuvar barsak hastalıkları tedavisinde kullanılmaktadır.

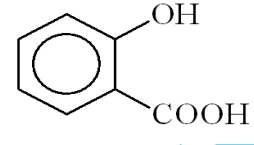
# Diflusinal DOLPHIN®



2-hidroksi-5-(2,4-diflorofenil)benzoik asit

# Salisilik Asit Türevlerinin

## Yapı-Etki İlişkileri:



1. **-COOH grubu gerekli**
2. **-OH grubu -COOH grubuna komşu olmalı**
3. **Halojenli türevler etkili ancak toksik**
4. **-COOH e göre para konumuna -NH<sub>2</sub> gelmesi etkiyi yok eder.**
5. **-COOH e göre meta konumuna -CH<sub>3</sub> gelmesi metabolizmayı yavaşlatır.**
6. **5. Konumda aril olması uzun süreli etkili antienflamatuar oluşturur.**
7. **-COOH grubunun açıkta olması gastrik irritasyonu artırır. Esterifikasyon bu durumu azaltır. Ancak antienflamatuar etki de azalır.**



# Salisilik Asit Türevlerinin Yan Etkileri:

- 1. Gastrointestinal kanal irritasyonu, ülserojenik etki ve kanama;**  
Mide mukozasında epitel dökülmesi, ufak ülser kanama odakları oluşturur ve mideden gizli kan kaybını arttırırlar. Alkole birlikte alındığında ülserojenik etkisi artar. Mide mukozası hücrelerinde adenilat siklazı aktive eden ve bu şekilde koruyucu ve asit salgısını azaltıcı etki yapan prostasiklin ve prostaglandinlerin sentezini aspirin ve benzeri bileşikler inhibe eder. Oral yoldan PGE<sub>2</sub> verilmesi, mide asit salgısını düzenlediği için ülserojenik etki azalır.
- 2. Kan üzerinde etkisi:**  
Kanama süresini uzatırlar. Platelet agregasyonu inhibe edildiğinden hipoprothrombinemia meydana gelir. Vitamin K antagonisti olduğundan protrombin zamanını uzatırlar.
- 3. Allerjik reaksiyonlar:**  
Seyrek meydana gelir. Nedeni PG inhibisyonu
  - Astma nöbetleri
  - Ürtiker veya anjiyoödem

# **.Salisilik Asit Türevlerinin Yan Etkileri:**

## **4. Solunum sistemi:**

Terapötik dozda solunum merkezinin hafif stimülasyonu, solunum sayısını ve ventilasyon hacmini artırır.

## **5. Salisilizm:**

Yüksek dozda bulantı, kusma, kulaklarda çınlama, sağırılık, baş ağrısı, yorgunluk, zihinsel karışıklıklar gibi sendromlara neden olur.

## **6. Ürik asit ve glukoz metabolizması:**

Ufak dozda böbreklardan ürik asit itrahını azaltır.

Normal insanda yüksek dozda glikoenoliz, hiperglisemi ve glukozüri yapabilir.

Diabetes mellitus'lu hastada glukoz utilizasyonunu artırır ve glisemiye düşürür.

## 7. Hepatotoksik etki

Çocuklarda daha çok görülür.

## 8. Böbrek bozukluğu

Böbrek itrah fonksiyonunda geçici azalma yaparlar.

## 9. Gebelikte:

Fötal dolaşıma önemli ölçüde geçer. Teratojenik etki bildirilmemiş, ancak sık alan gebelerde ufak bebek doğumlarına neden olabilir.

Kanamaları arttırır, gebeliğin son 3 ayında özellikle alınmamalıdır.

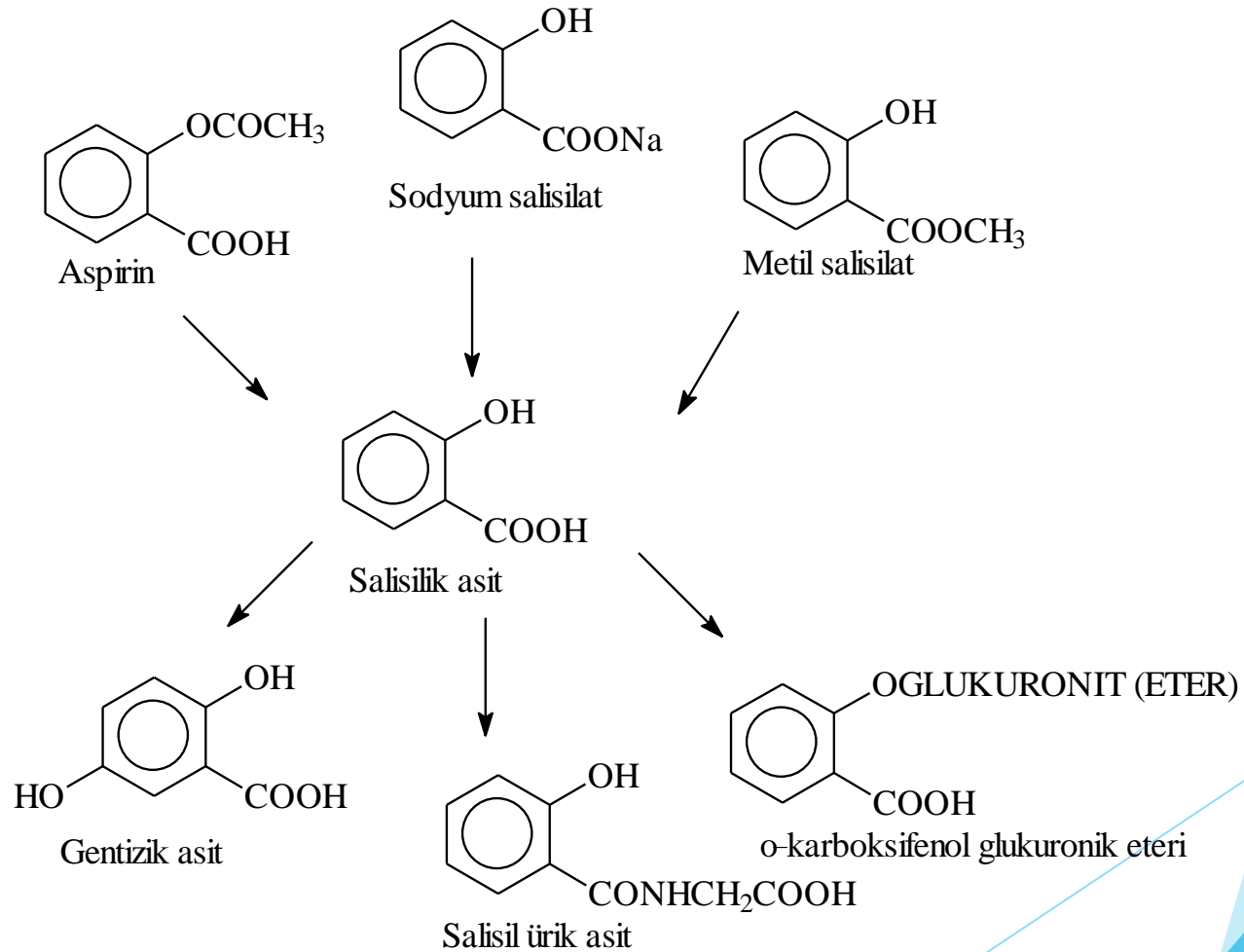
## 10.Tiroid üzerine etkisi:

Tiroid üzerine bir miktar etkisi vardır.

## 11. Reye sendromu:

Bu sendrom yağlı karaciğer dejenerasyonunun eşlik ettiği bir akut ensefalittir. Virutik enfeksiyonlar esnasında özellikle çocuklarda görülebilir.

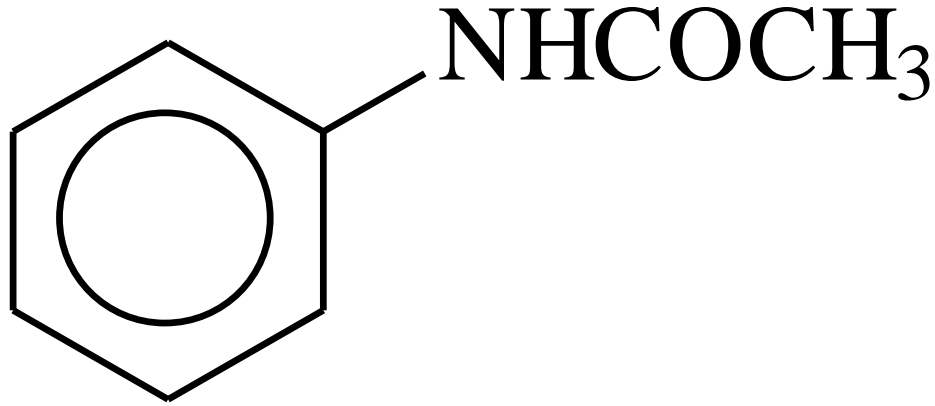
# Salisilatların Biyotransformasyonu



# **ANİLİN ve p-AMİNOFENOL TÜREVLERİ**

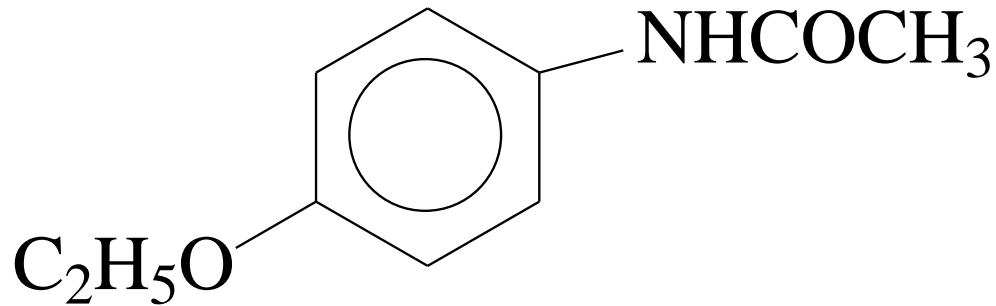
- Asetaminofen analjezik ve antipiretik etkilidir.
- Antiinflamatuvar etkileri diğer NSAİİ'larla karşılaştırıldığında minimal düzeydedir.
- COX-3 inhibitörüdür.
- Asetaminofenin farmakolojik etki profili selektif COX-2 inhibitörlerine çok benzerdir.
- Gastrointestinal sistem yan etkilerine ve trombosit inhibisyonuna neden olmaz.
- Hepatotoksik etkisi doza bağımlıdır. Yüksek dozlarda akut karaciğer yetmezliğine yol açabilir.

# Asetanilid



1886'da Cahn ve Hepp tarafından Antifebrin adı ile ilaç olarak kullanılmaya başlanmıştır. Vermifuj karışım içinde rastlantı sonucu antipiretik etkisi bulunmuş ancak çok toksik olduğu için bugün kullanılmamaktadır.

# Fenasetin

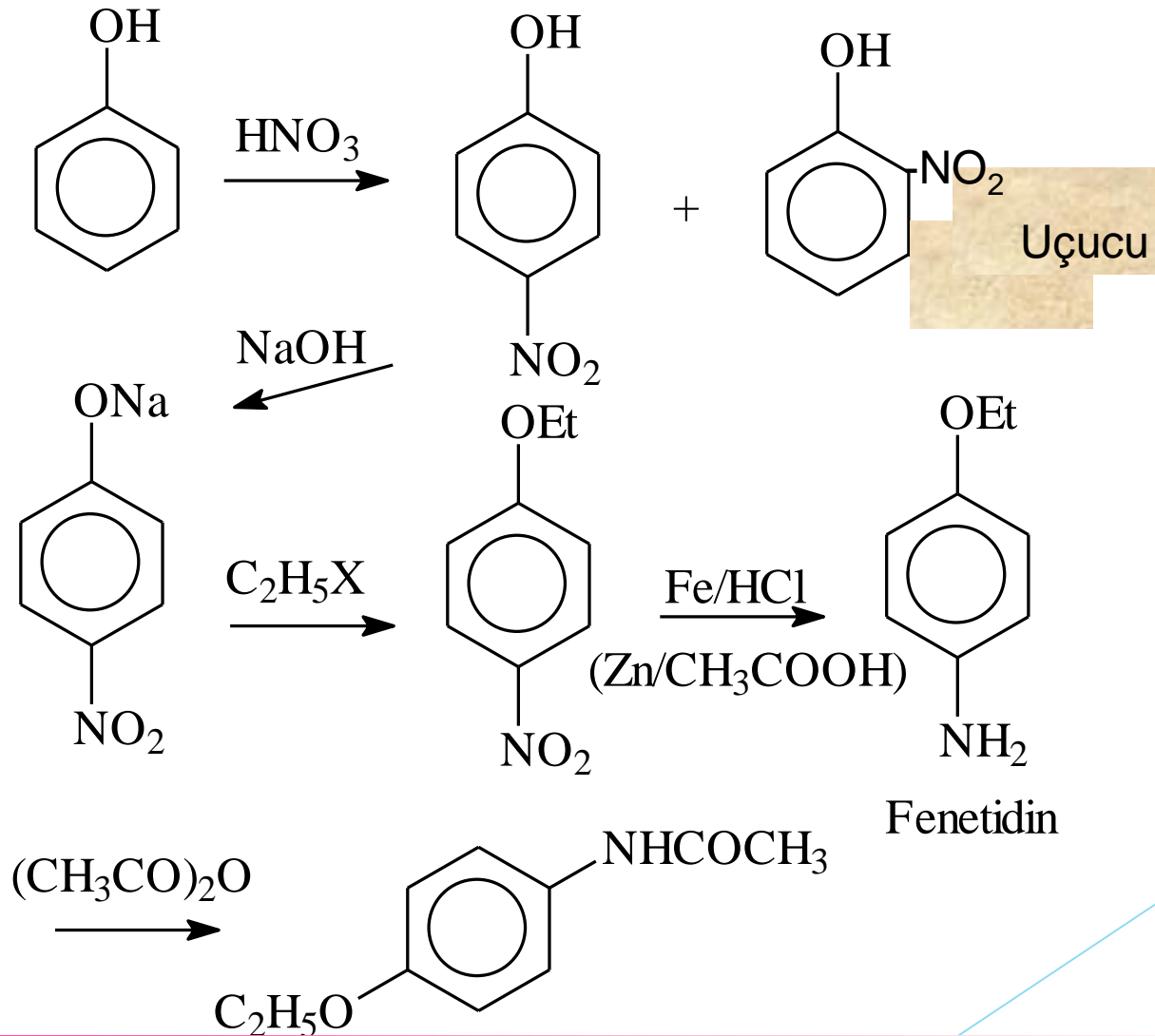


- 1)N-(4-Etoksifenil)asetamid
- 2)p-Etoksi asetanilid

-OH grubunun alkil ya da amin grubu ile süstitüsüyonu toksisiteyi düşürür.

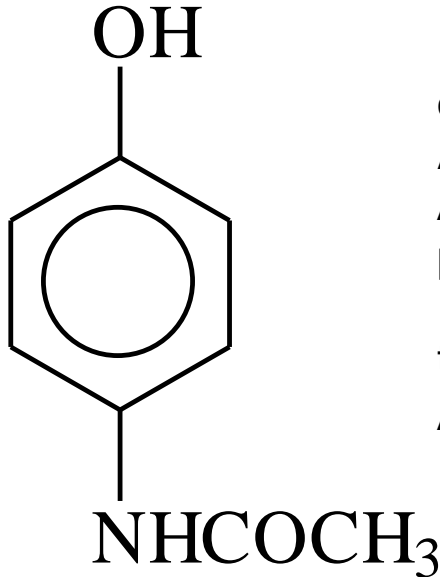


## Fenasetin Sentezi:



## Asetaminofen (Parasetamol)

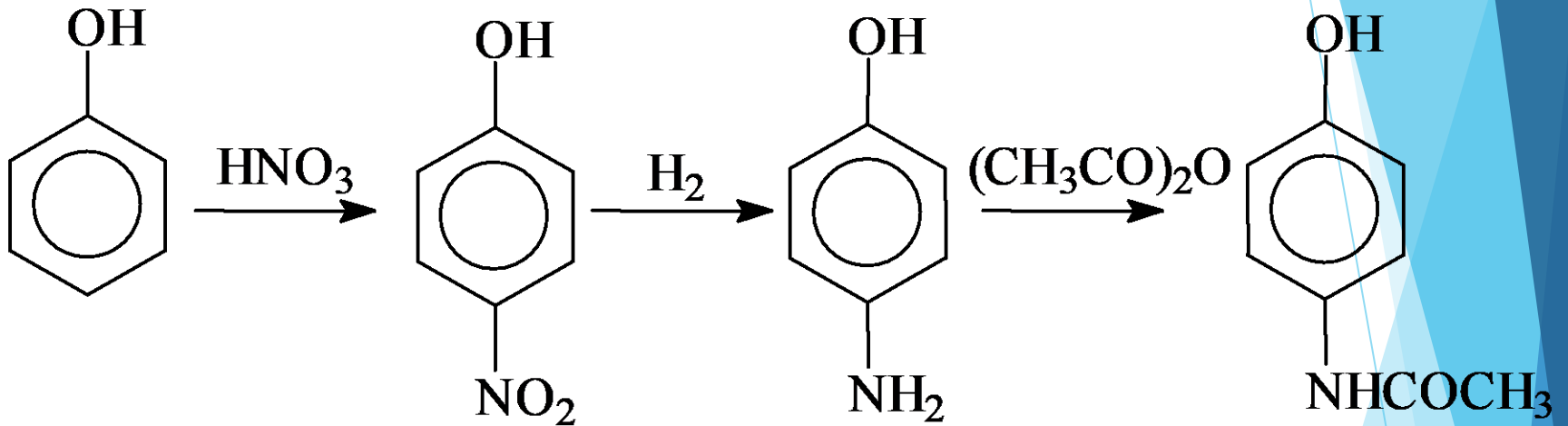
PANADOL® PAROL® AFERİN® ALJİL® BENİCALCOLD®  
BUSCOPANPLUS® CALPOL® CORSAL® DEFLU®  
ERGAFEİN® GERALGİNE® GRİBEX® KONGEST® KUİFLEX®  
KUILİL® MİNOSET® PANADOL® PARACETAMOL®  
SETAMOL® TAMOL® TERMALGİNE® TYLOL® VERMİDON®  
PİROFEN Supp® (Piyasada 100'den fazla preparat adı var.)



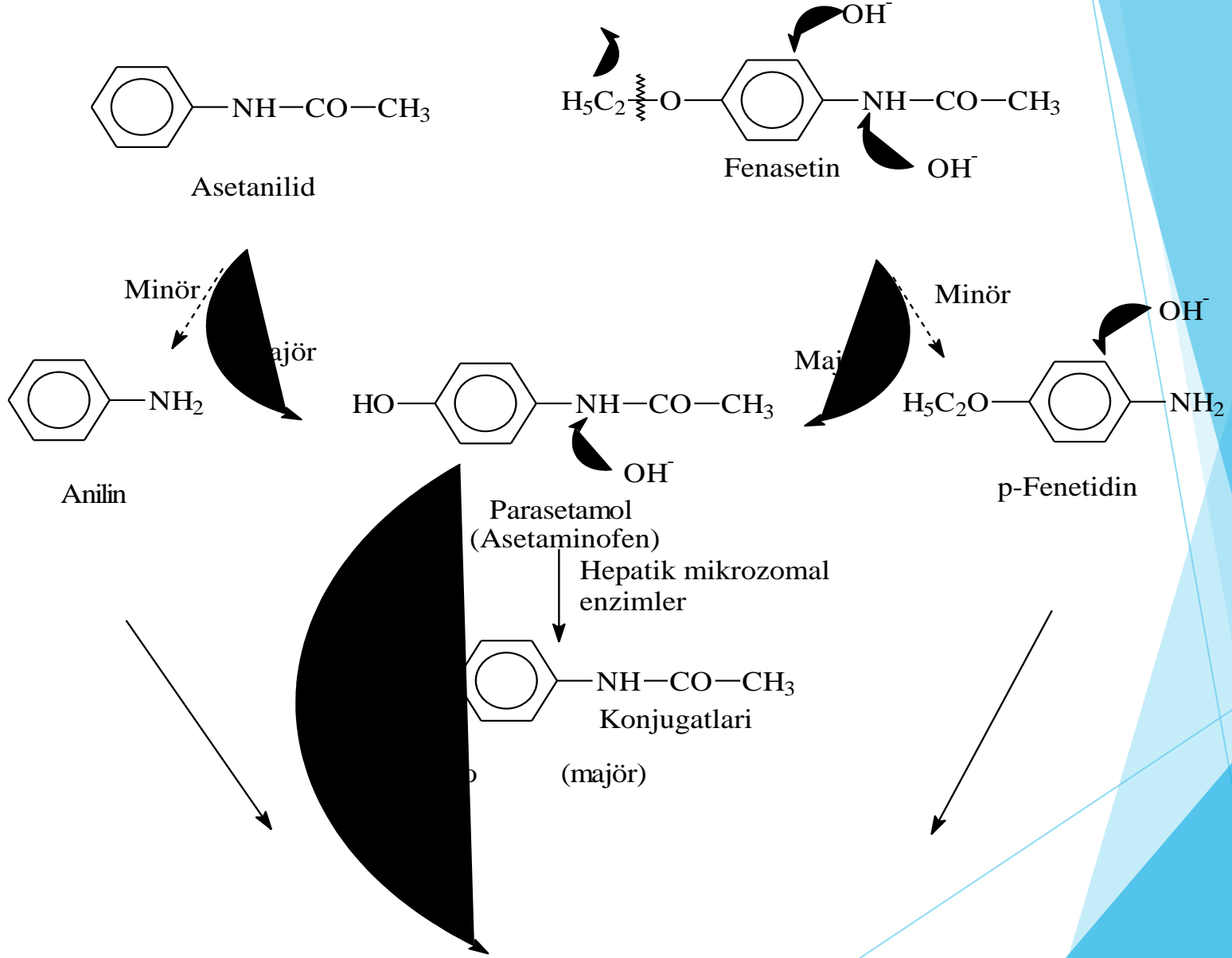
1893'de Mering tarafından tedavide kullanılmıştır.  
1949'da asetanilid ve fenasetinin major metaboliti  
olduğu ortaya çıktıktan sonra önem kazanmıştır.  
Aspirin benzeri antipiretik ve analjezik etki gösterir.  
Antienflamatuar etkisi yok denecek kadar azdır. Nedeni  
prostaglandinleri seçici inhibe etmesidir.  
Platelet inhibisyonu ve gasrointestinal kanal (GİK)  
tahrişi yapmaz.  
Aşırı yüksek dozda fatal hepatit yapar.

N-asetil-p-aminofenol (4-hidroksi-asetanilid)

# Asetaminofen sentezi:

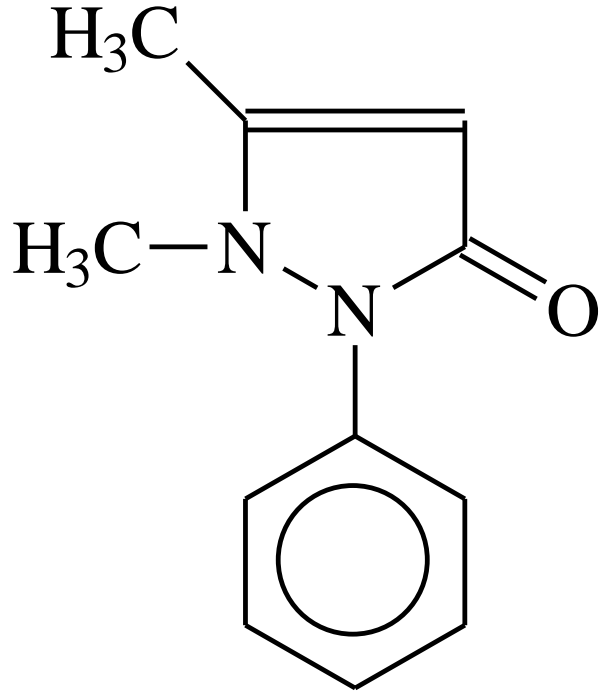


# Anilin ve p-Aminofenol Türevleri Metabolizması



# PİRAZOL TÜREVLERİ

# Antipirin

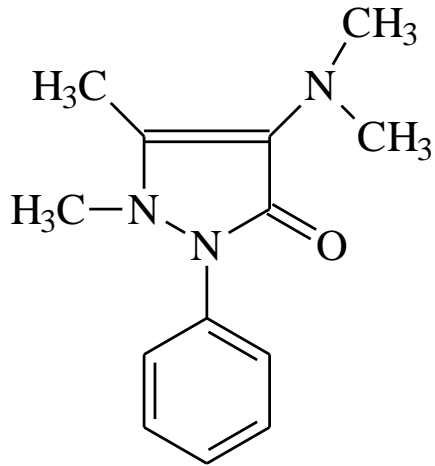


1884 de Ludvig Knorr tarafından bulunmuştur.

**Günümüzde kullanılmıyor.**

2,3-Dimetil-1-fenil-3-pirazolin-5-on

# Amidopirin

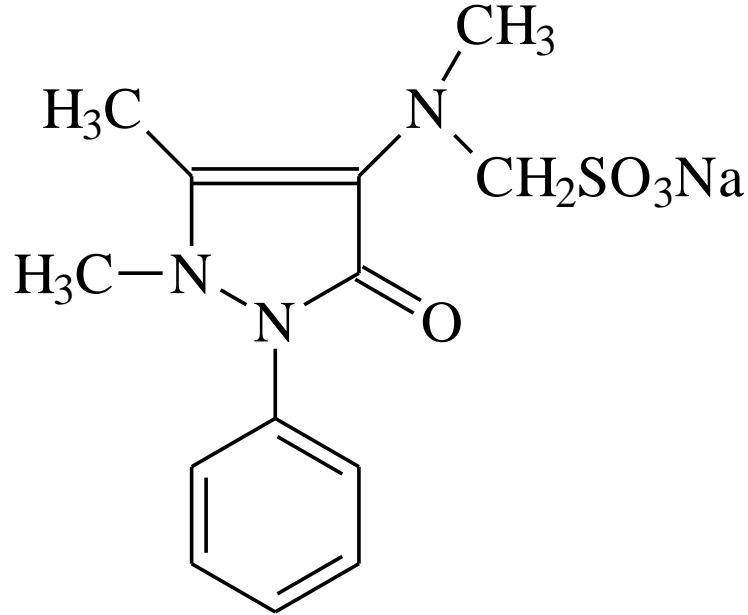


4-Dimetilamino-2,3-dimetil-1-fenil-3-pirazolin-5-on

Dimetinitrozamin metaboliti **kanserojendir.**

# Dipiron = Metamizol

NOVALGİN® ANDOLAR® ADEPİRÖN® DEVALJİN®  
GERALGİNE® NOVOPYRİNE® PERALJİN® SEBON®



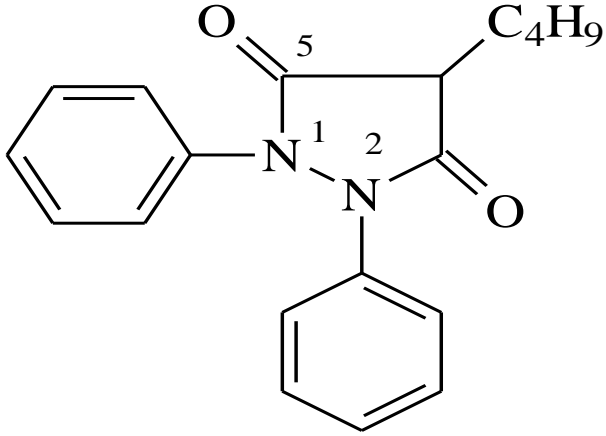
Sodyum 1-fenil-2,3-dimetil-3-pirazolin-5-okso-4-metilamino-metan sülfonat

COX-3 enzimini inhibe eder. Analjezik, Antipiretik ve spazmolitik etkisi de vardır.  
Teratojenik olmamasına rağmen hamilelere verilmemelidir.



# PİRAZOLİDİN TÜREVLERİ

# Fenilbutazon

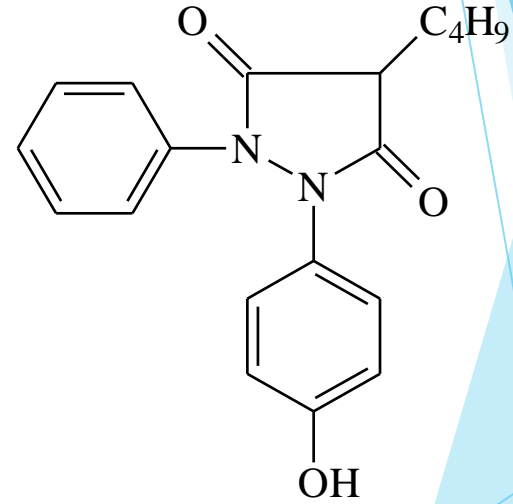


4-n-Butil-1,2-difenilpirazolidin-3,5-dion

İlk kez 1946'da kullanılmaya başlanmıştır.

Günümüzde veteriner hekimlikte kullanılıyor.

# Oksifenbutazon



4-Butil-1-(p-hidroksifenil)2-fenil-pirazolidin-3,5-dion

Ciddi hematolojik yan etkileri nedeni ile kullanılmıyor.

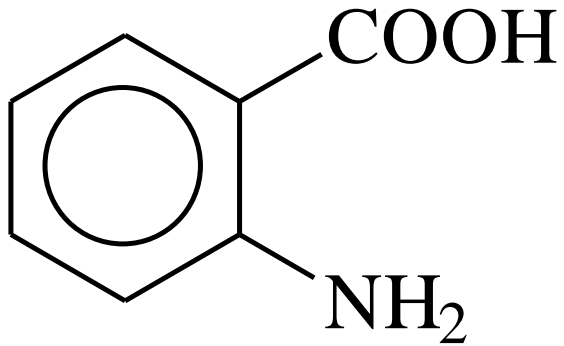
## **Bu grup bileşiklerin Yan etkileri:**

Devamlı kullanıldıklarında 1. haftadan sonra karaciğer ve böbreklerde harabiyet yapabilir.

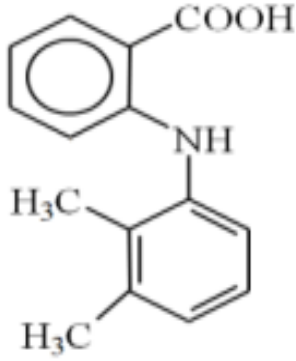
Antikoagülanlarla olan etkileşmelerine dikkat edilmelidir.

# ANTRANİLİKASİT TÜREVLERİ

## FENAMATLAR



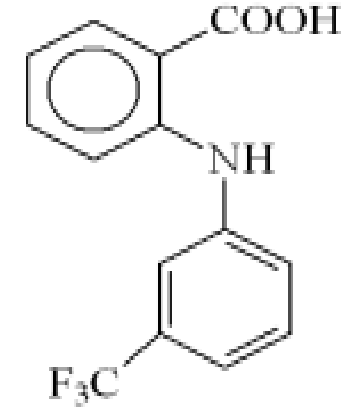
# Fenamatlar



**Mefenamik Asit** **PONSTAN®**, **ROLAN®**

N-(2,3-Ksilil)antranilik asit

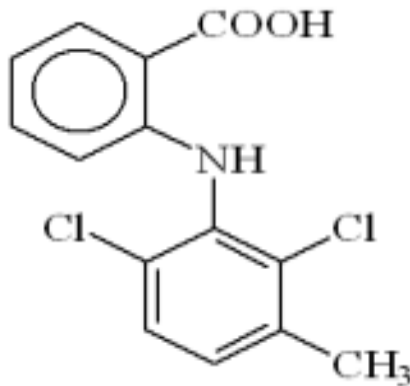
2-[(2,3-dimetilfenil)amino]benzoik asit



**Flufenamik Asit**

N-(m-Trifluoro-metilfenil)-antranilik asit

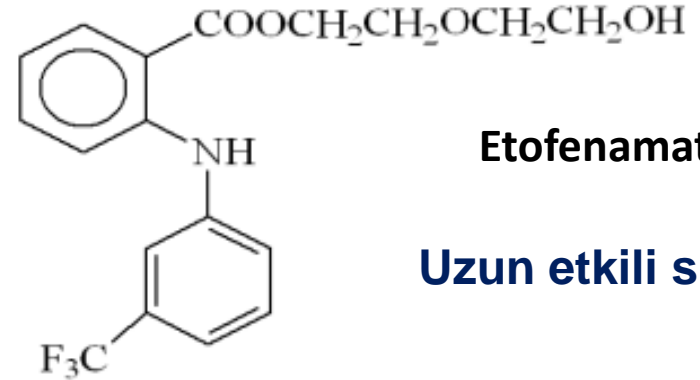
2-[[3-(triflorometil)fenil]amino]benzoik asit



**Meklofenamik Asit**

N-(2,6-dikloro-m-tolil)antranilik asit

2-[(2,6-dikloro-3-metilfenil)amino]benzoik asit



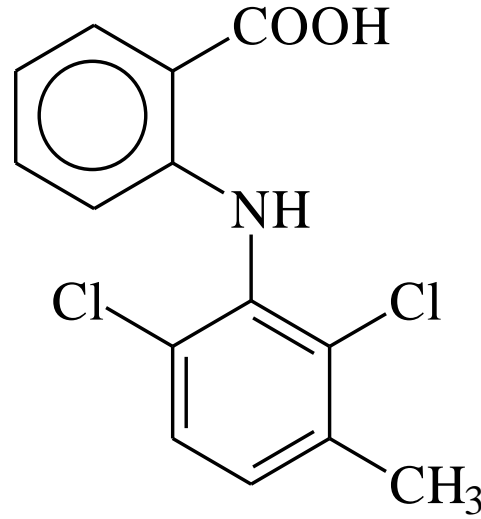
**Etofenamat**

**Uzun etkili süreli**

2-[[3-(triflorometil)fenil]amino]benzoik asit 2-(2-hidroksietoksi)etil ester

## **Etkileri:**

- **Hafif ve orta şiddetteki ağrıların tedavisinde kullanılır (diş hekimliğinde)**
- **Antienflamatuar etkisi yüksek, analjezik etkisi daha düşüktür.**
- **PG sentez inhibisyonu yaparlar.**



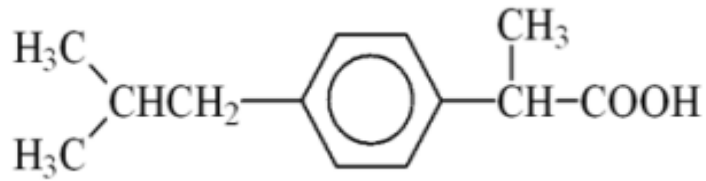
## Yapı-etki ilişkileri

En iyi etki fenil halkalarının birbirine dik olduğu durumda görülür.

En etkili türev 2',3',6'-tri sübstitüe olandır.

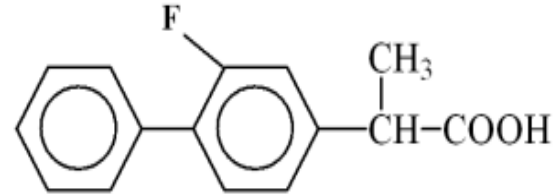
N atomu yerine O, S, CH<sub>2</sub> getirildiğinde aktivite ortadan kalkar.

# Aril Propiyonik Asid Türevleri



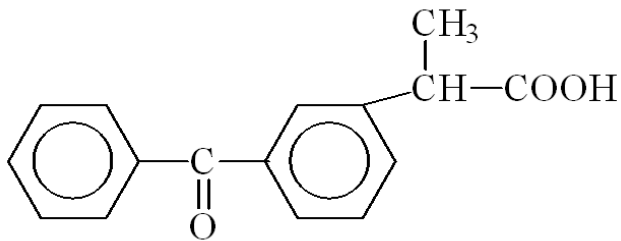
İbuprofen

2-(4-isobutilfenil)propanoik asit



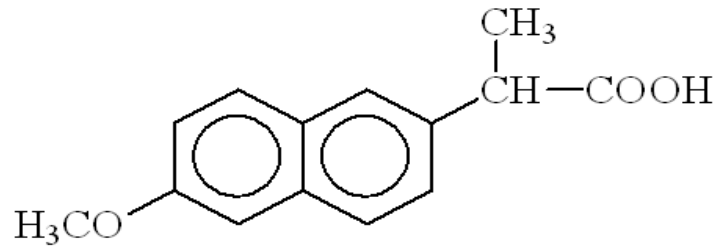
Flurbiprofen

2-(3-floro-4-bifenilil)propiyonik asit



Ketoprofen

2-(3-benzoil fenil)propanoik asit



Naproksen

2-(6-metoksi-2-naftil)propanoik asit

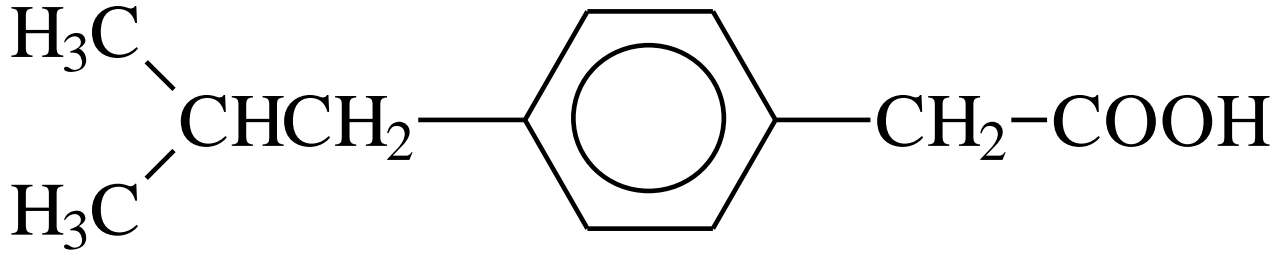


- Analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etkilidirler.
- Propiyonik asit türevlerinin moleküllerinde bir kiral merkez bulunduğu için S ve R enantiyomerleri vardır. Bu gruptaki bileşikler rasemik karışım şeklinde kullanılırlar (Naproksen hariç). S enantiyomer daha güçlü siklooksijenaz inhibitörüdür. R enantiyomer vücutta S enantiyomere dönüştürülür.
- Naproksen, aril propiyonik asit türevleri içinde en uzun etkili bileşiktir.

# Fenil Asetik Asit Türevleri

# Ibufenak

## DYTRANSIN®



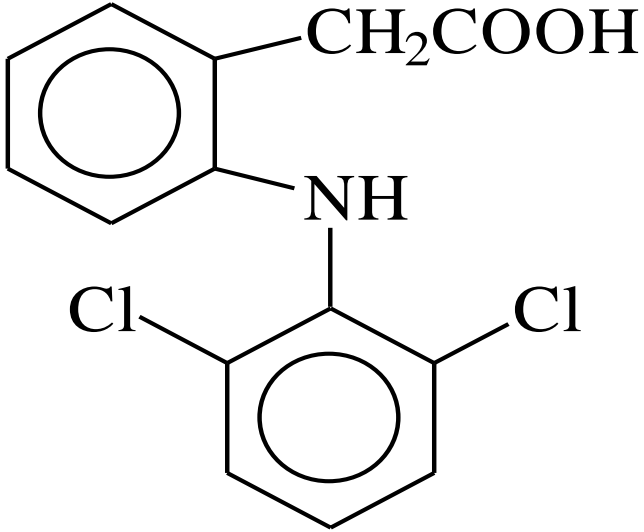
p-isobutilfenilasetik asit

Aspirinden 2-4 kez etkindir. Aynı zamanda histidin dekarboksilazın bağlanma bölgesinde yarışmaya girerek histamin oluşumunu inhibe eder.

Diğer asidik anti-enflamatuarlarda da bu özellik görülür.

# Diklofenak

VOLTAREN® ACTINOMA® jel DİCLOMEC® jel  
DİKLONON® jel DİKLOFENAK® K  
CATAFLAM® DİCLOFLAM® KALİDREN®  
DOLOREX®

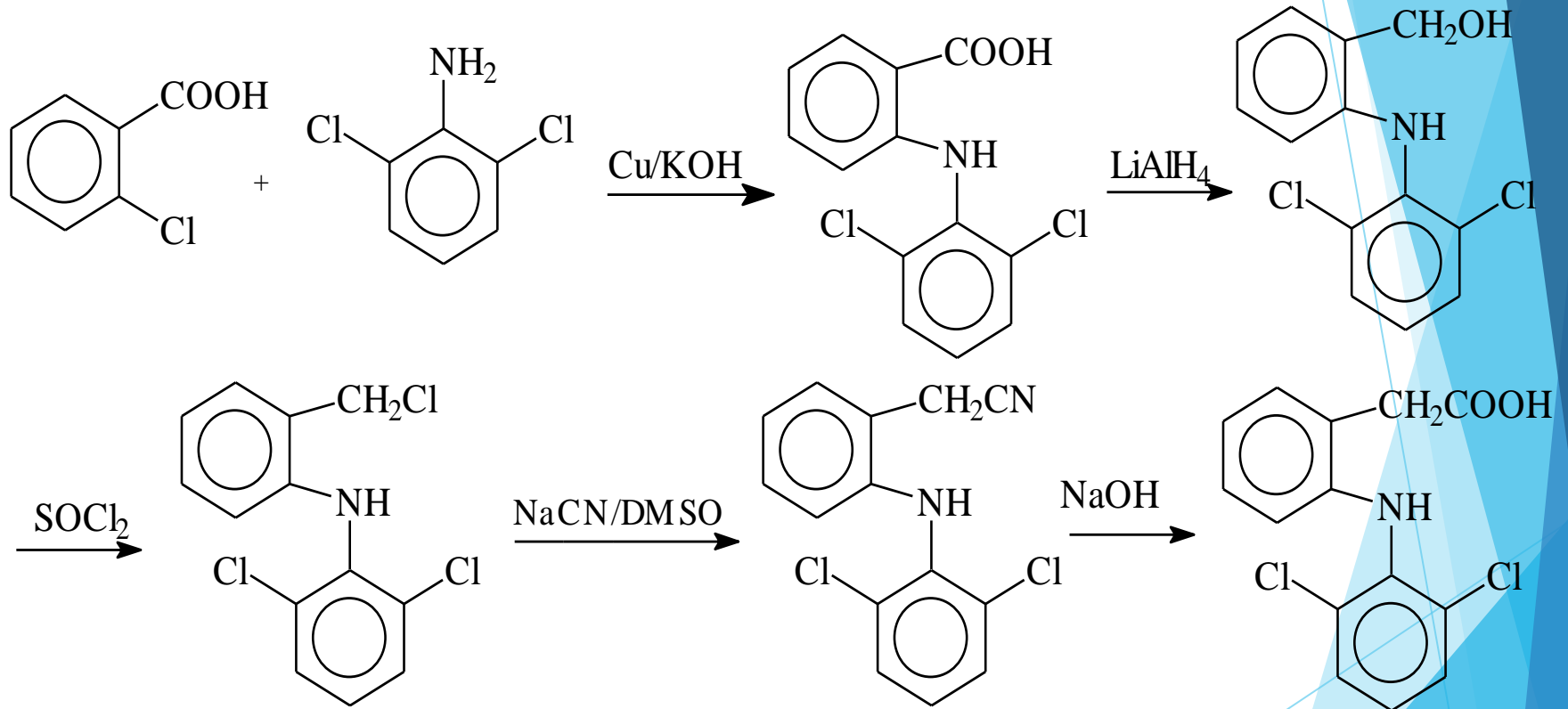


2-(2,6-dikloroanilino)fenilasetik asit

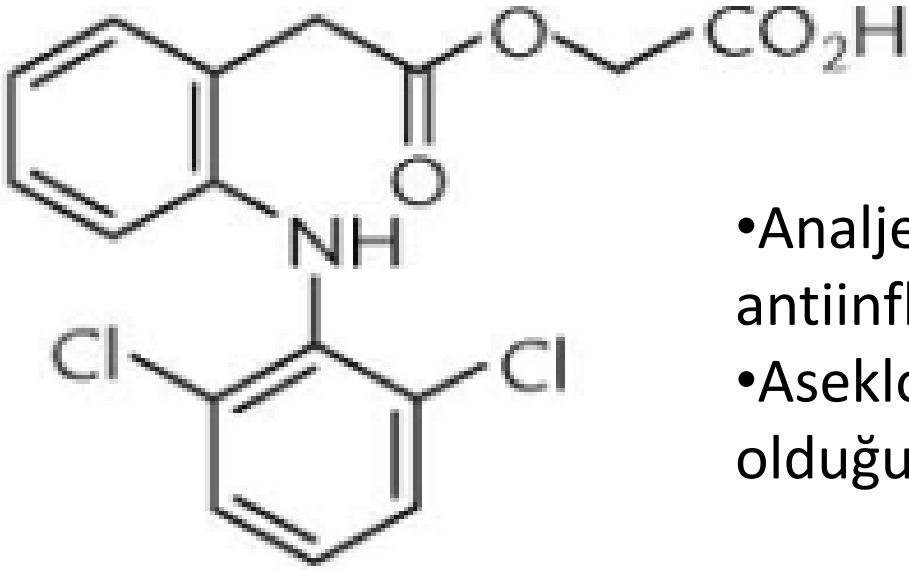
Romatoid artritde indometasin ve aspirin gibi; osteoartritte indometasin kadar etkilidir.

- Diklofenağın analjezik potensi indometazin, sulindak veya **kodein** kadarken, aspirin ve naproksenden 5-15 kat fazladır. Diklofenağın ürikozürük aktivitesi yoktur.

# Diklofenak sentezi



# Aseklofenak

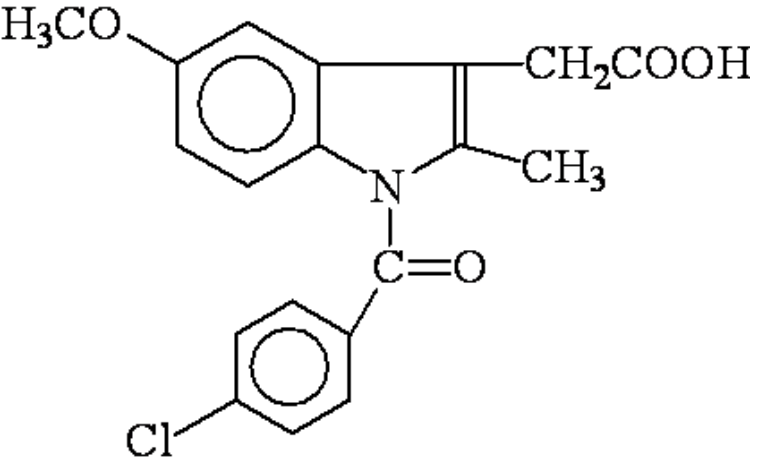


- Analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etkilidirler.
- Aseklofenak'ın diklofenak'ın ön ilacı olduğu düşünülmektedir.

2-[(2,6-diklorofenil)aminofenilasetoksiasetik asit

# İNDOL ASETİK ASİT TÜREVLERİ

# İndol Asetik Asit Türevleri

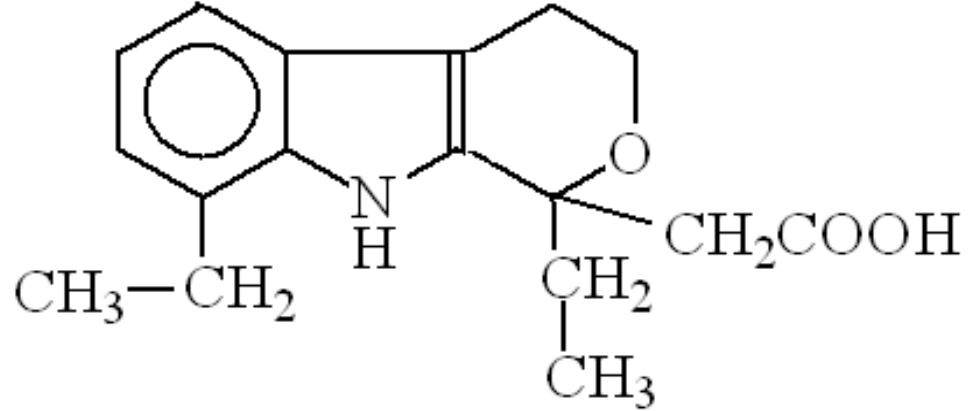


## İndometasin

1-(p-klorobenzoil)-5-metoksi-2-metil-indol-3-asetik asit

Aspirinden 12 kez etkin bir analjezik-antipiretik-antiinflamatuardır. Yan etkilerinden dolayı sadece ankilozan spondilit, osteoartrit, romatoid artrit gibi romatizmal hastalıklarda kullanılır.

Akut gut artritinde de kullanılmaktadır.

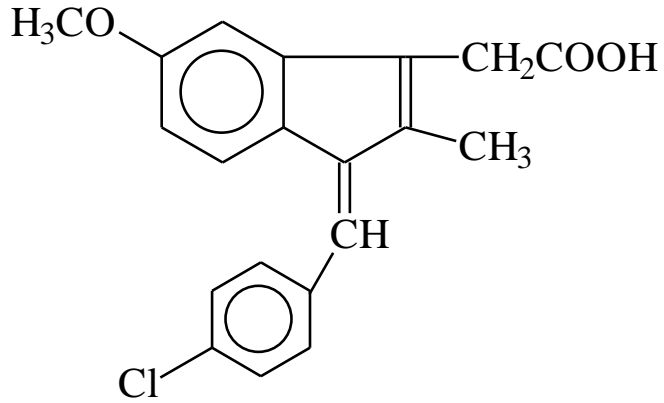


## Etodolak

1,8-dietil-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol-1-asetik asit

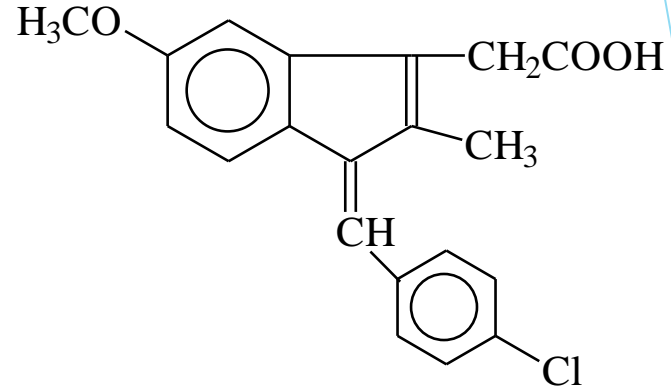
ENDOL® (T) ENDOSETİN® (T)  
ENDOMET® (T) ROMACID® (T) İNDOBİOTİC® göz  
dam.  
İNDOLİR® göz dam. İNDOMET-SR®





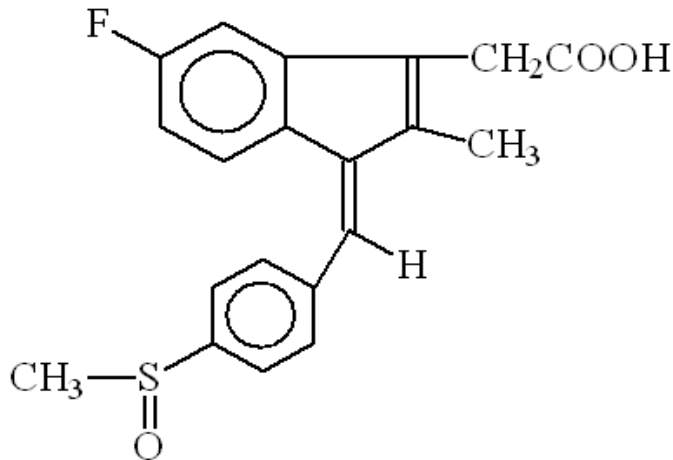
**Cis-izomer**

1/2 İndometasin etkisi



**trans-izomer**

1/5 Cis izomer etkisi

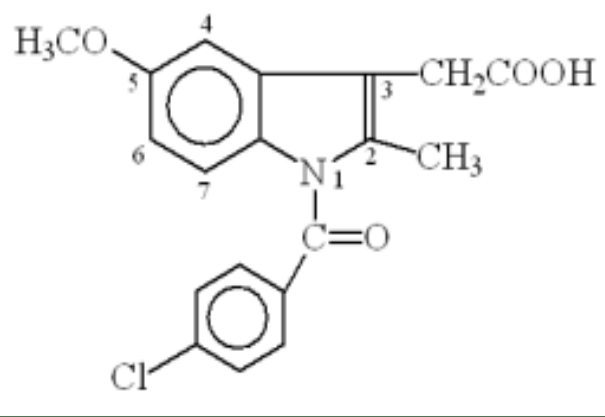


**Sulindak**

5-floro-2-metil-1-(p-metilsülfinil)benziliden-  
inden-3-asetik asit

- Analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etkilidirler.
- Bu grubun ilk üyesi indometasindir.
- İndomatesin tedavisinde en sık MSS ile ilgili yan etkiler görülür.
- Sulindak indometasinin Gİ yan etkilerini aza indirmek için yapılan çalışmalar sonucu tasarlanmıştır.
- Sulindak, bir ön ilaçtır, biyotransformasyonu sonucu sulindak sülfür ve sulindak sülfona dönüşür. Etkili metabolit sulindak sülfürdür.
- Etodolak, COX-2'yi COX-1'den daha selektif inhibe eder.

# Yapı-Etki İlişkileri

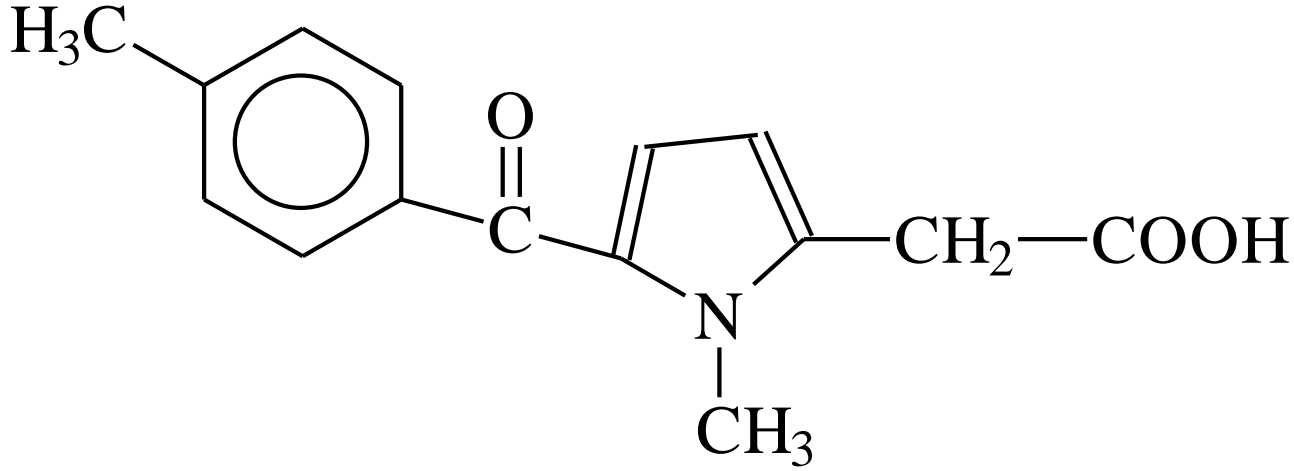


- Antiinflamatuar etki için –COOH gereklidir.
- Amid türevleri inaktiftir.
- 1. konuma alkil ya da alifatik açıl gruplarının getirilmesi durumunda aktivite azalır.
- N-benzoil grubunun p konumuna F, Cl, CF<sub>3</sub> veya SCH<sub>3</sub> gibi grupların gelmesi durumunda en yüksek aktivite gözlenir.
- Aktiviteyi artırmak için indol halkasının 5. konumu süstitüsyon için en uygun yerdir. Metoksi, flor, dimetilamino, metil, alliloksi, veya asetil gruplarının süstitüsyonu ile etki artar.
- İndol halkasındaki azotun varlığı aktivite için gerekli değildir.

# **PİROL-2-ASETİK ASİT TÜREVLERİ**

# Tolmetin

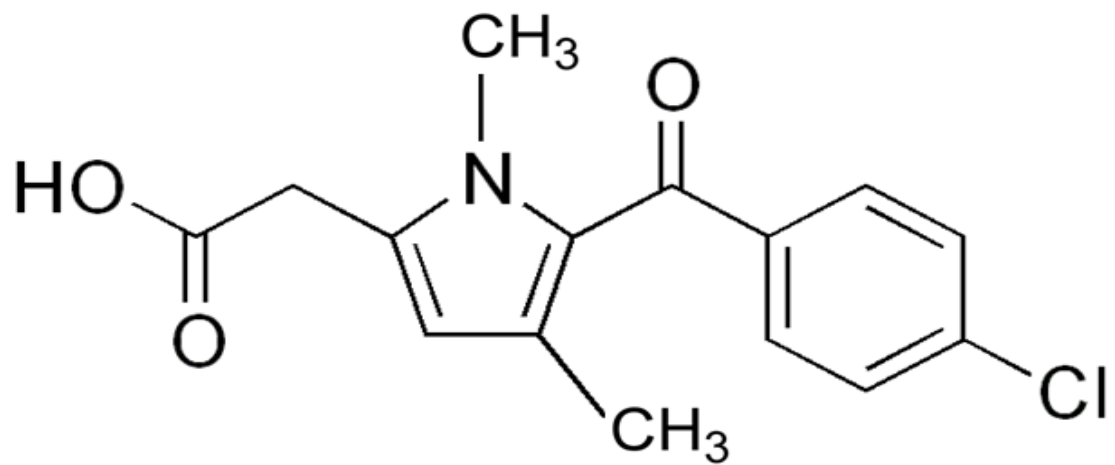
## TOLECTIN®



1-metil-5-(4-metilbenzoil)-pirol-2-asetik asit

Aspirin ve İndometasin kadar etkilidir.

GİK bozukluklar aspirinden daha az görülür.



## Zomepirak

1,4-dimetil-5-(4-klorobenzoil)-1H-pirol-2-asetik asit

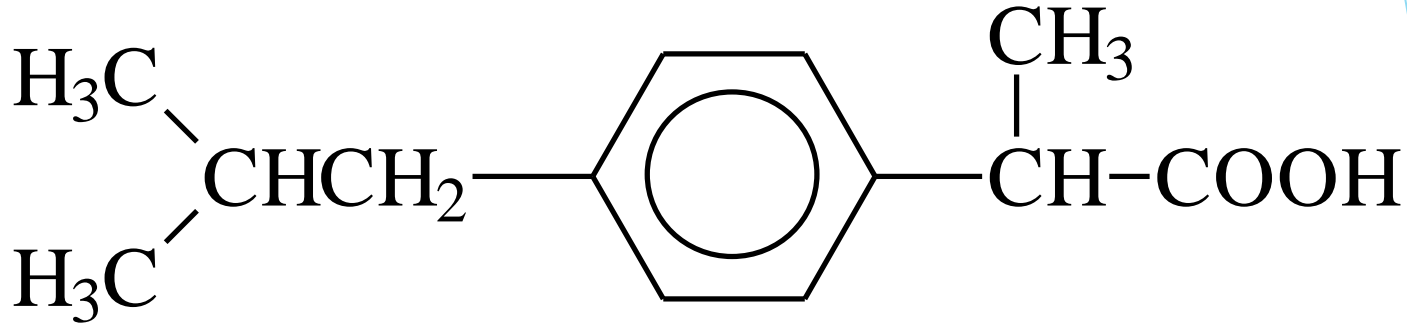
- Tolmetin yapısal özellikleri bakımından indometasine çok benzer.
- İndometasindeki indol halkası yerine pirol halkası içermektedir.
- **Zomepirak**, tolmetinden daha etkilidir. Ancak ciddi anaflaktik reaksiyonlara neden olması sonucu **piyasadan çekilmiştir**.

# ARİLPROPANOİK ASİT TÜREVLERİ



# Ibuprofen

BRUFEN® ARTRİL® BIOPHEN® DOLVEN® DOLFİT® krem  
GERAFEN® IBU-600® IBUFEN® NUROFEN®  
PEDİFEN® REPOZAL® ROFEN® SİYAFEN® SUPROFEN-  
®400 UPREN



2-(4-isobutilfenil)propanoik asit

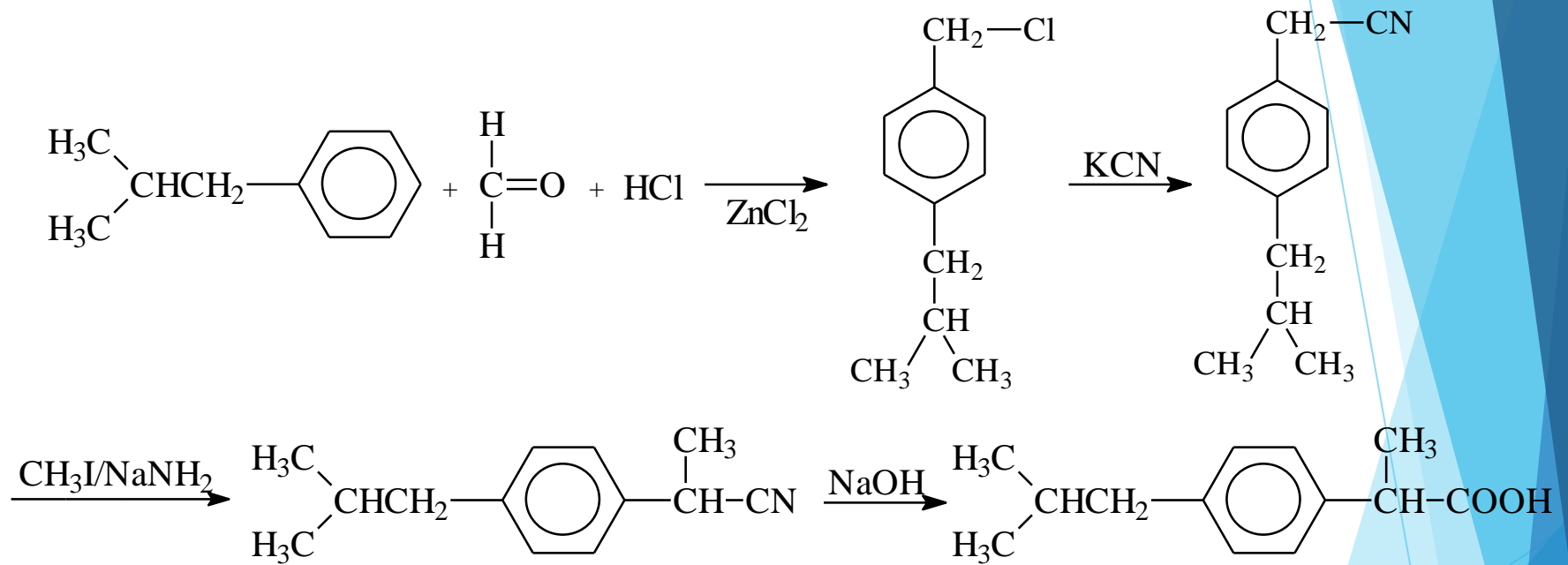
Analjezik-Antipiretik- Antienflamatuar etkileri bu gruptaki bileşiklere göre daha azdır.

Hasta aspirin, indometasin, fenilbutazona göre daha iyi tolere edebilir.

Antiagregan etkisi de vardır, ancak aspirine göre daha zayıftır.

**Osteoartrit ve romatoid artritde** kullanılır..

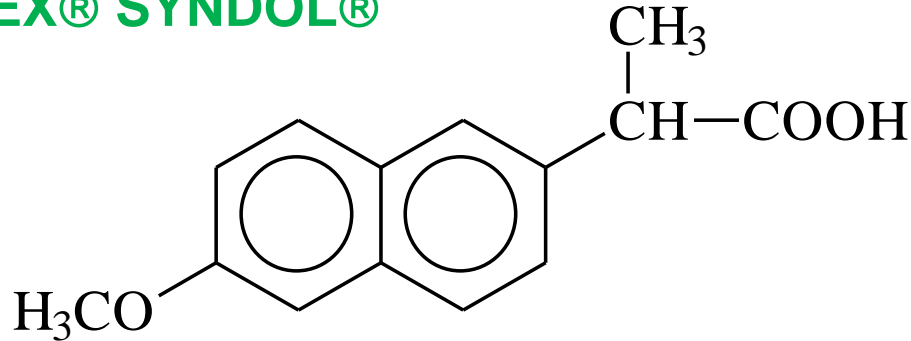
# Ibuprofen sentezi



# Naproksen Na

NAPROSYN® (T) PROXEN® NEPONAL®

ALEVE® A-NOX® APRALJİN® APRANAX® APROL®  
APROMED® APROWELL® KAPNAX® KAROKSEN®  
NAPRADOL® NAPREN-S® OPRAKS® RELOKAP®  
SYNTEX® SYNDOL®



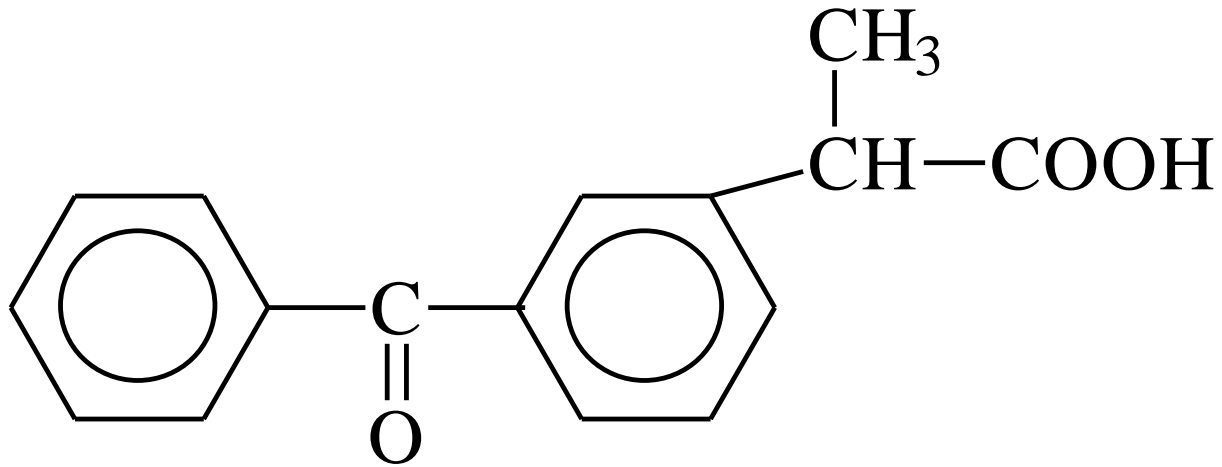
D-2-(6-metoksi-2-naftil)propanoik asit

En uzun etki süreli bileşiktir.

Romatoid artrit, ankilozan spondilit ve travmaya bağlı eklem ve doku lezyonlarında kullanılır. GİK bozuklukları yapar.

# Ketoprofen

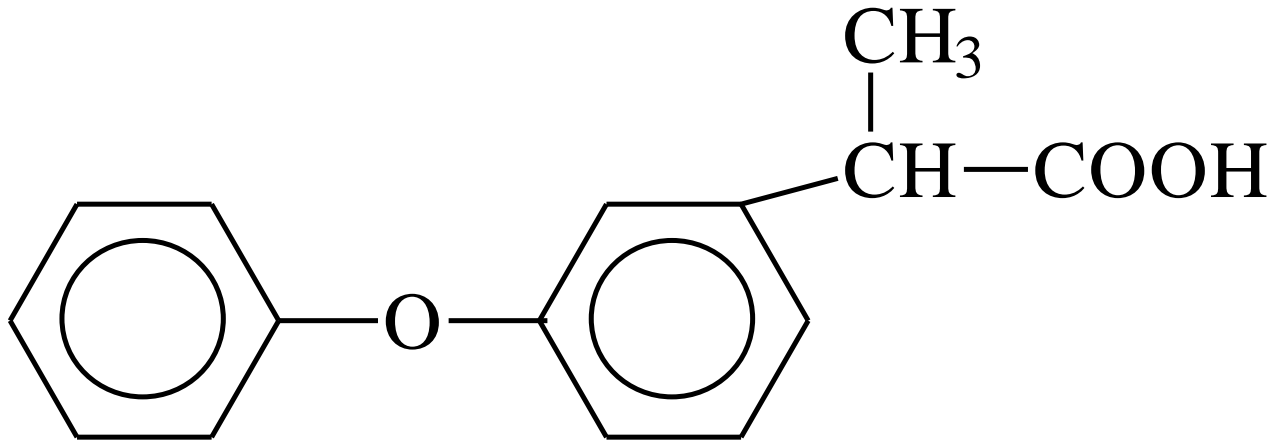
## FAST®jel PROFENİD® Bİ-PROFENİD



2-(3-benzoil fenil)propanoik asit

GİK bozuklukları yapar.

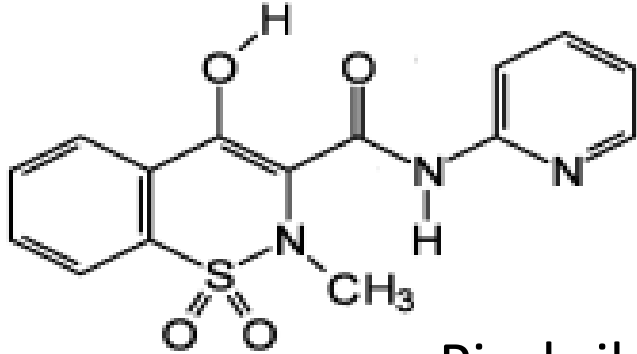
# Fenoprofen



**$\alpha$ -(3-fenoksi fenil)propanoik asit**

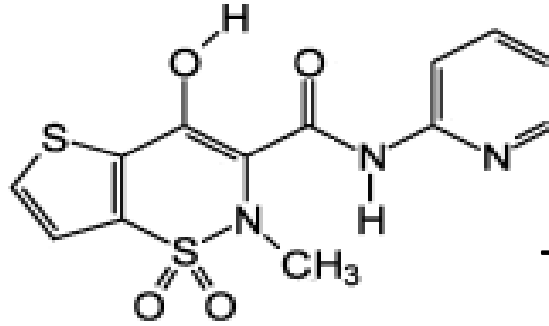
GİK bozuklukları yapar.

# Oksikamlar (Enolik Asit Türevleri)



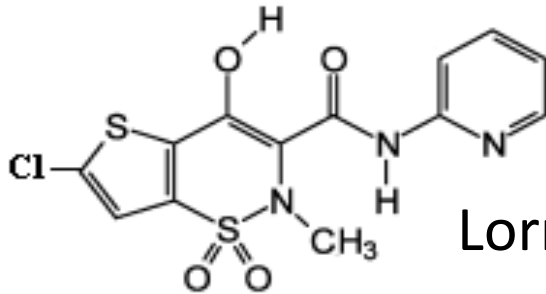
Piroksikam

2-metil-3-N-(2-piridinil)karboksiamido-4-hidroksi-1,2-benzotiazin-1,1-dioksit



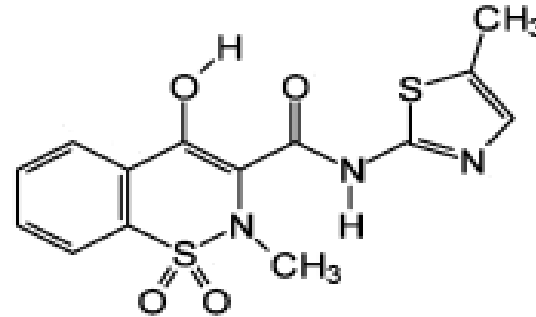
Tenoksikam

4-hidroksi-2-metil-N-(2-piridinil)-2H-tieno[2,3-e]-1,2-tiyazin-3-karboksamit-1,1-dioksit



Lornoksikam

6-kloro-4-hidroksi-2-metil-N-(2-piridinil)-2H-tieno[2,3-e]-1,2-tiyazin-3-karboksamit-1,1-dioksit

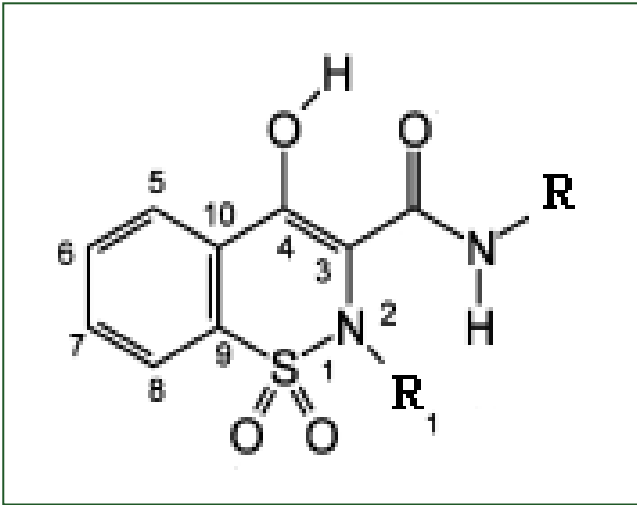


Meloksikam

4-hidroksi-2-metil-N-(5-metil-2-tiyazolil)-2H-1,2-benzotiyazin-3-karboksamid-1,1-dioksit

- Oksikamlar nonselektif COX inhibitörleridir, ancak Meloksikam, selektif COX-2 inhibitörüdür.
- Oksikamların plazma yarı ömürleri çok uzun olması günde bir kez dozlama avantajı sağlar. Lornoksikamın plazma yarı ömrü daha kısadır.

# Yapı-Etki İlişkileri



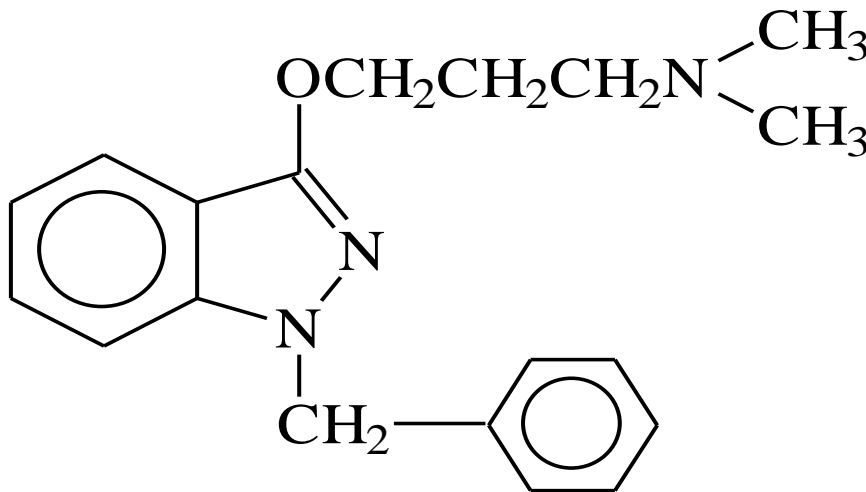
- Genel yapıları 4-hidroksi-1,2-benzotiyazin karboksamid'tir
- R<sub>1</sub>'in metil grubu olması durumunda optimum aktivite gözlenir.
- R ise genellikle aril veya heteroaril gruplardır, çünkü alkil sübstisyonu daha az aktiftir.
- Aril serisinde maksimum etkinlik meta konumunun Cl sübstitüsüyonu ile gözlenmiştir.



# DEĐİŐİK YAPIDAKİ BİLEŞİKLER

# Benzidamin

TANTUM ® (T) BENZİDAN® FARENGİL  
gargara,oral sprey KLOBEN gargara,oral sprey  
TANFLEX® TERNEX® gargara, jel

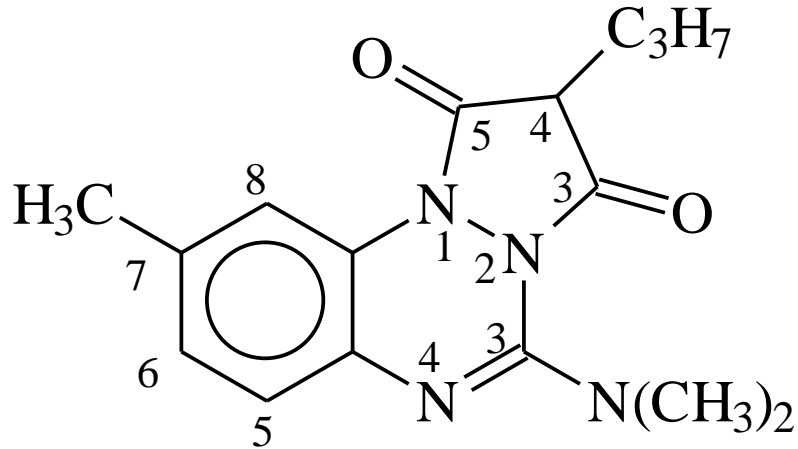


**1-Benzil-3-(3-dimetilaminopropoksi)-1H-indazol**

Analjezik-Antipiretik-Antienflamatuar etkilidir.

# Apazon

## AZAPROPAZON®



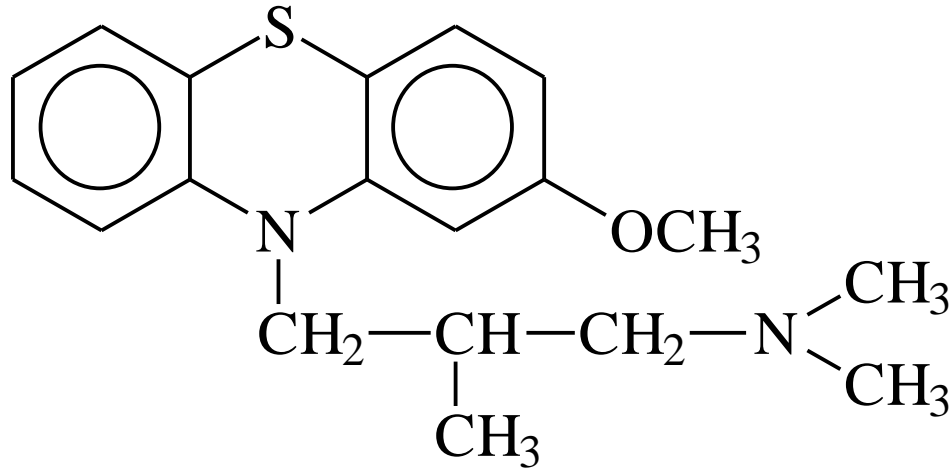
3-Dimetilamino-7-metil-1,2-(n-propil-malonil)-  
1,2-dihidro-1,2,4-benzotriazin

Dokularda aktif oksijen radikallerinin oluşumunu engeller.  
COX u ılımlı boyutta engeller.

# FENOTİYAZİN TÜREVLERİ

**Lovoprome**

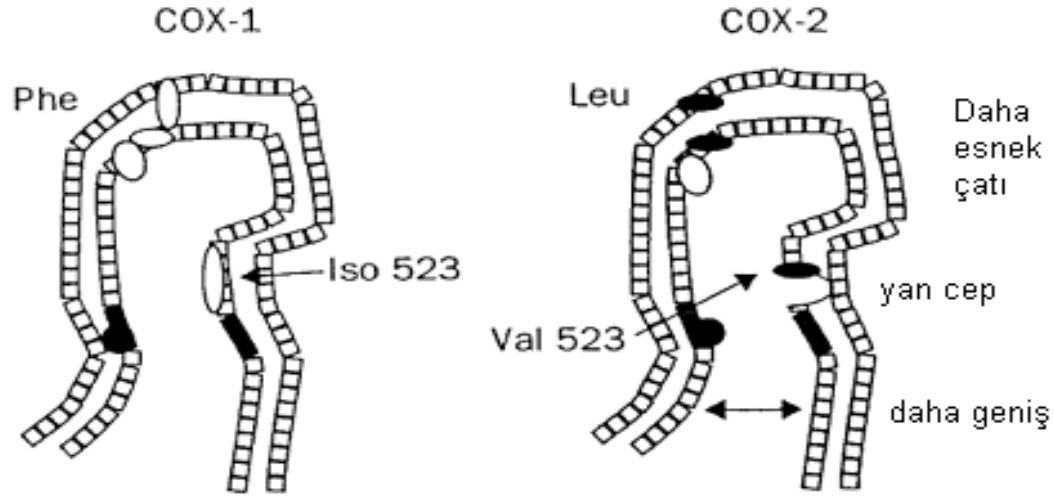
**NOZİNAN®**



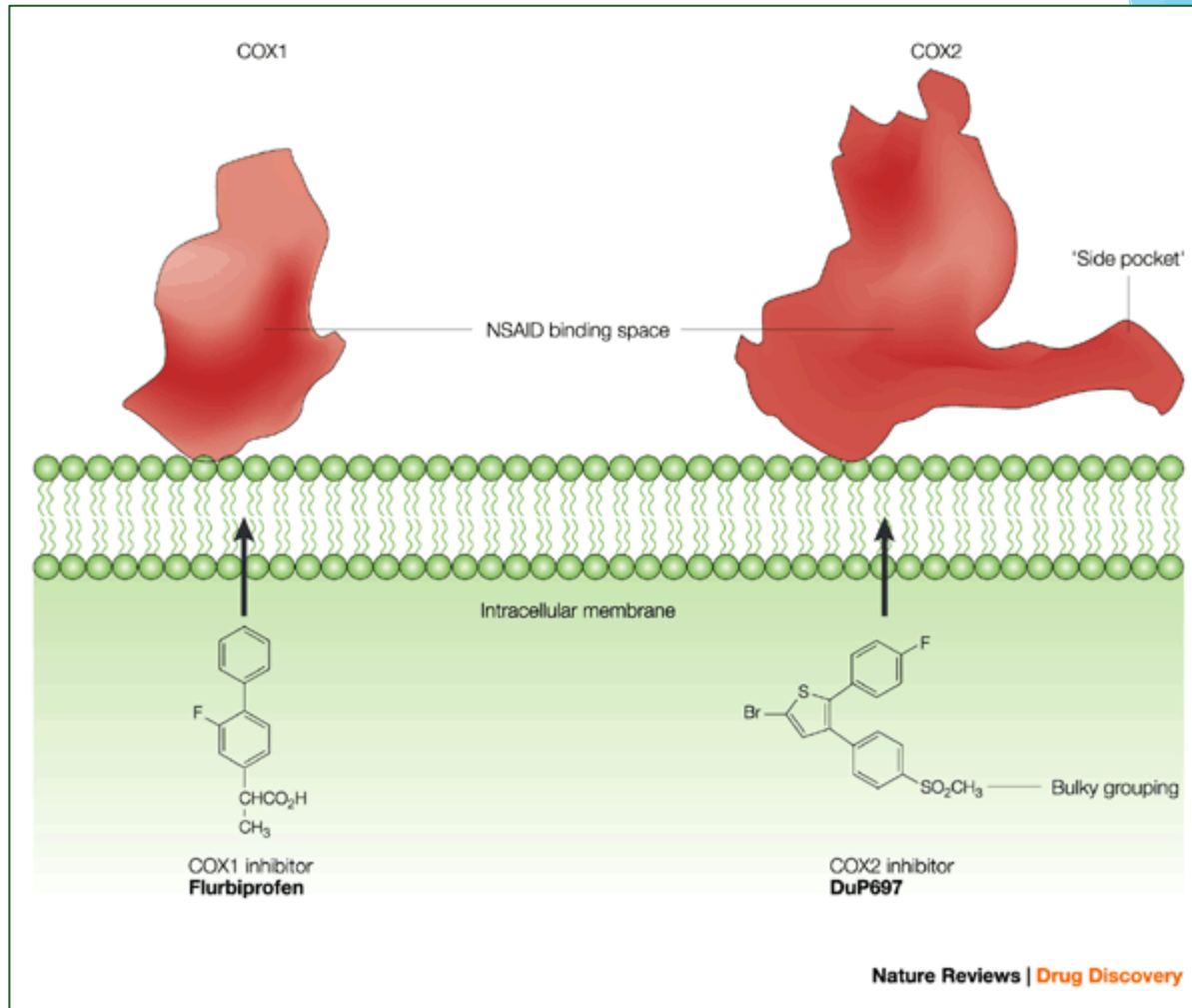
2-Metoksi-10-(2-metil-3-dimetil aminopropil)fenotiyazin

Romatizma ve kanser ağrılarında kullanılır.

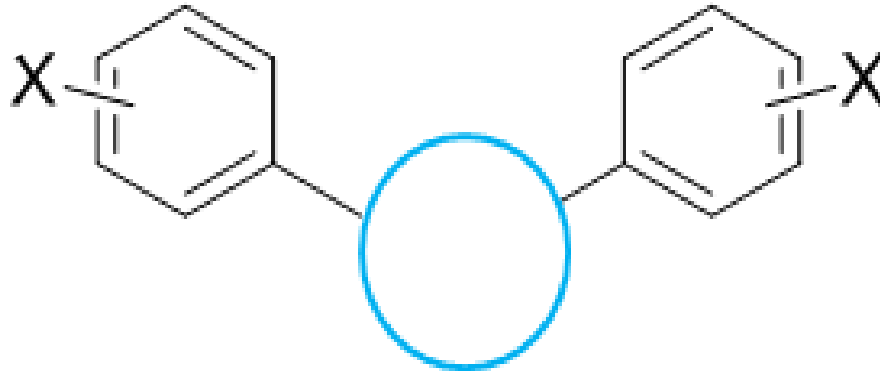
# **SELEKTİF SİKLOOKSİGENAZ- 2 (COX-2) İNİBİTÖRLERİ**



- ▶ COX-1'in 523 pozisyonundaki izolösün yerine COX-2'de valin geçer.
- ▶ Bu yerine geçme ile COX-2'nin seçiciliğini sağlayan bir yan cep meydana gelir, COX-1'de bu yan cep mevcut değildir

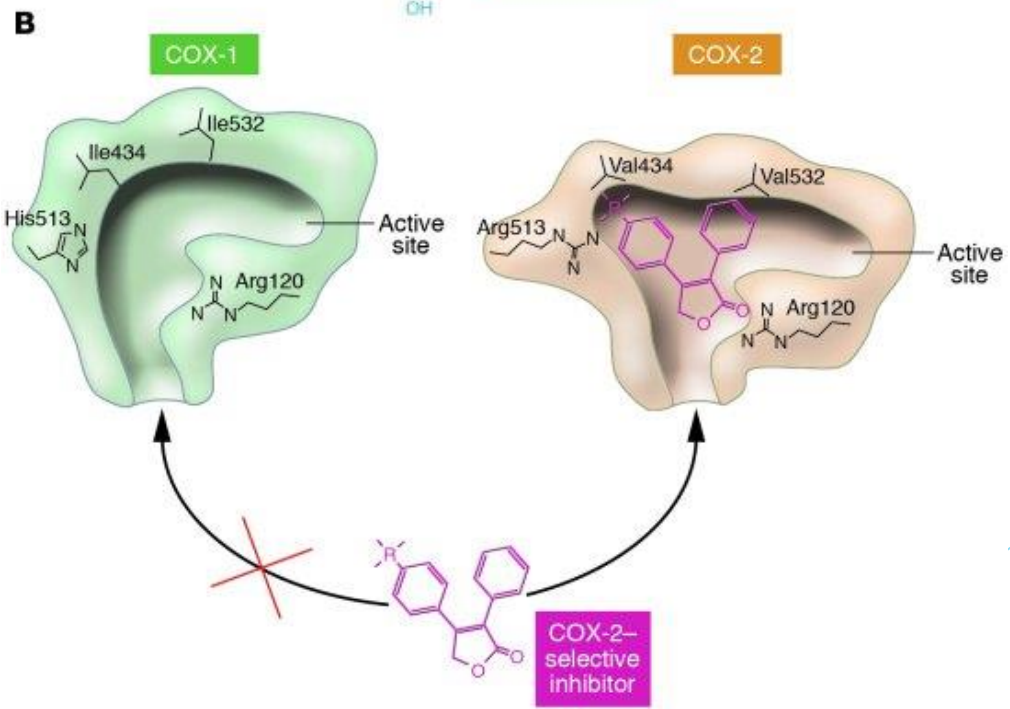
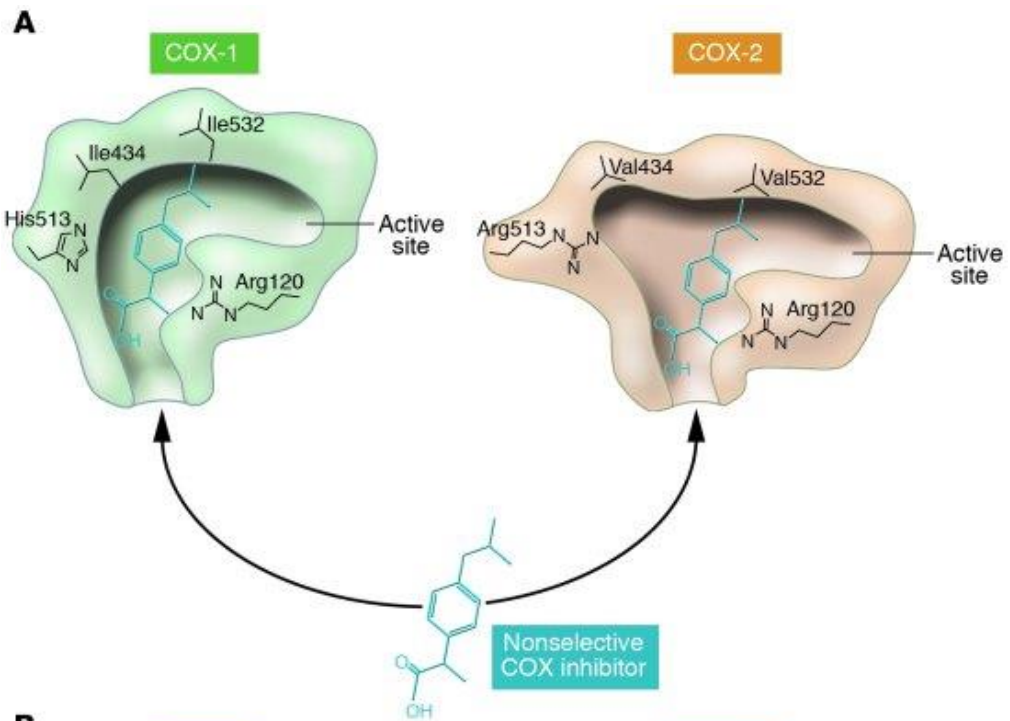


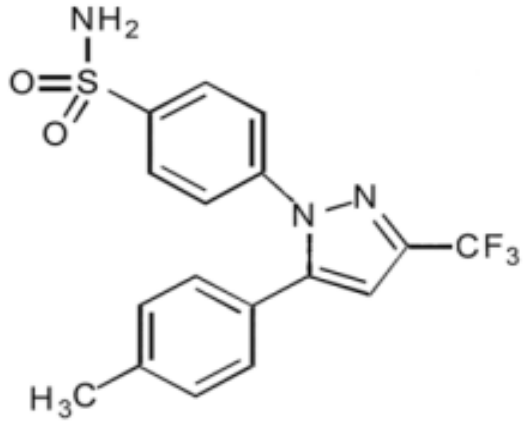
Spesifik COX-2 inhibitörlerinin geliştirilmesinde bu yan cepten faydalanılmıştır.



- Bileşikler, iki visinal aril yapısı taşıyan heterosiklik bir halka ile karakterizedir.
- Heterosiklik halka aromatik halkanın uzayda uygun oryantasyonundan ve enzime bağlanmasından sorumludur.

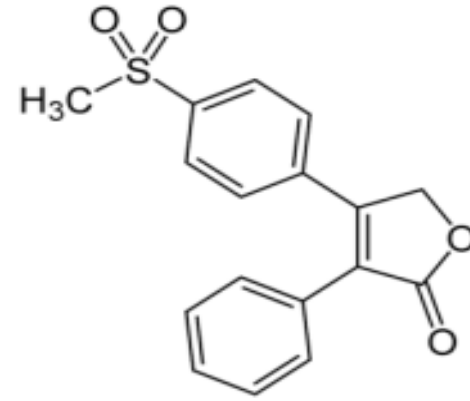






Selekoksib

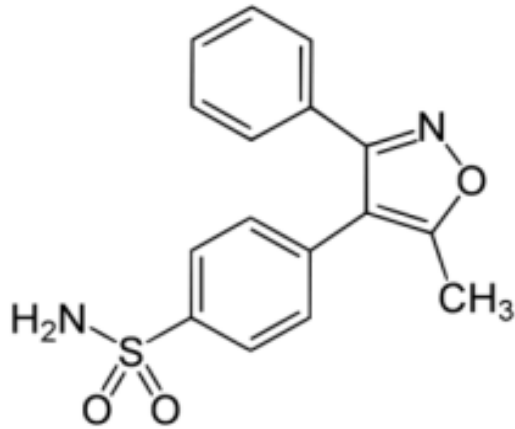
4-[5-(4-metilfenil)-3-triflorometil-1H-pirazol-1-il]benzensülfonamid



Rofekoksib

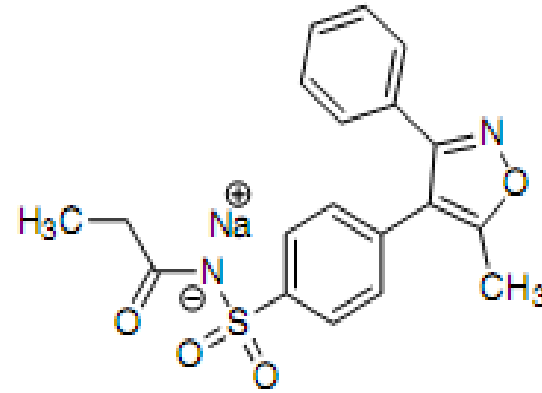
Piyasadan çekildi

4-(4'-metilsülfonilfenil)-3-fenil-2-(5H)-furanon



Piyasadan çekildi Valdekoksib

4-[5-metil-3-fenilisoksazol-4-il]benzensülfonamid



Parekoksib

N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sülfonil]propanamid

- 2004 yılında rofekoksib ve valdekoksib kalp krizi ve inme riskinde artış nedeniyle piyasadan çekilmiştir.
- Parekoksib, valdekoksibin ön ilacıdır. En önemli yan etkisi alerjik reaksiyonlardır. FDA'dan uygun değildir raporu bulunmasına rağmen Avrupa'da kullanılmaktadır.

Selektif COX-2 inhibitörlerinin GI avantajları olmasına rağmen renal fonksiyon bozukluklarına ve hipertansiyona neden olabileceği, yara iyileşmesini geciktirebileceği ve kadın üreme fonksiyonları ile ilgili yan tesirlerin ortaya çıkabileceği düşünülmektedir. Ayrıca selektif COX-2 inhibitörleri klasik NSAİİ'lara göre daha fazla kardiyovasküler risk taşımaktadır.

Selektif COX-2 inhibitörleri üzerine hala çalışmalar devam etmektedir.

Selektif COX-2 inhibitörlerinin güvenliğinin belirlenmesi için uzun süre izlenmesi gereklidir.

Hedef daha etkili ve daha güvenilir spesifik ilaçların geliştirilmesidir.

# COX-3

2002 yılında keşfedilmiştir.

- ✓ COX-1 varyantı?
  - ▶ COX-1b
- ✓ Üçüncü bir siklooksijenaz geni ürünü?

## İNHİBİTÖRLERİ

Asetaminofen, Fenasetin, Antipirin, Dipiron, Diklofenak, İbuprofen