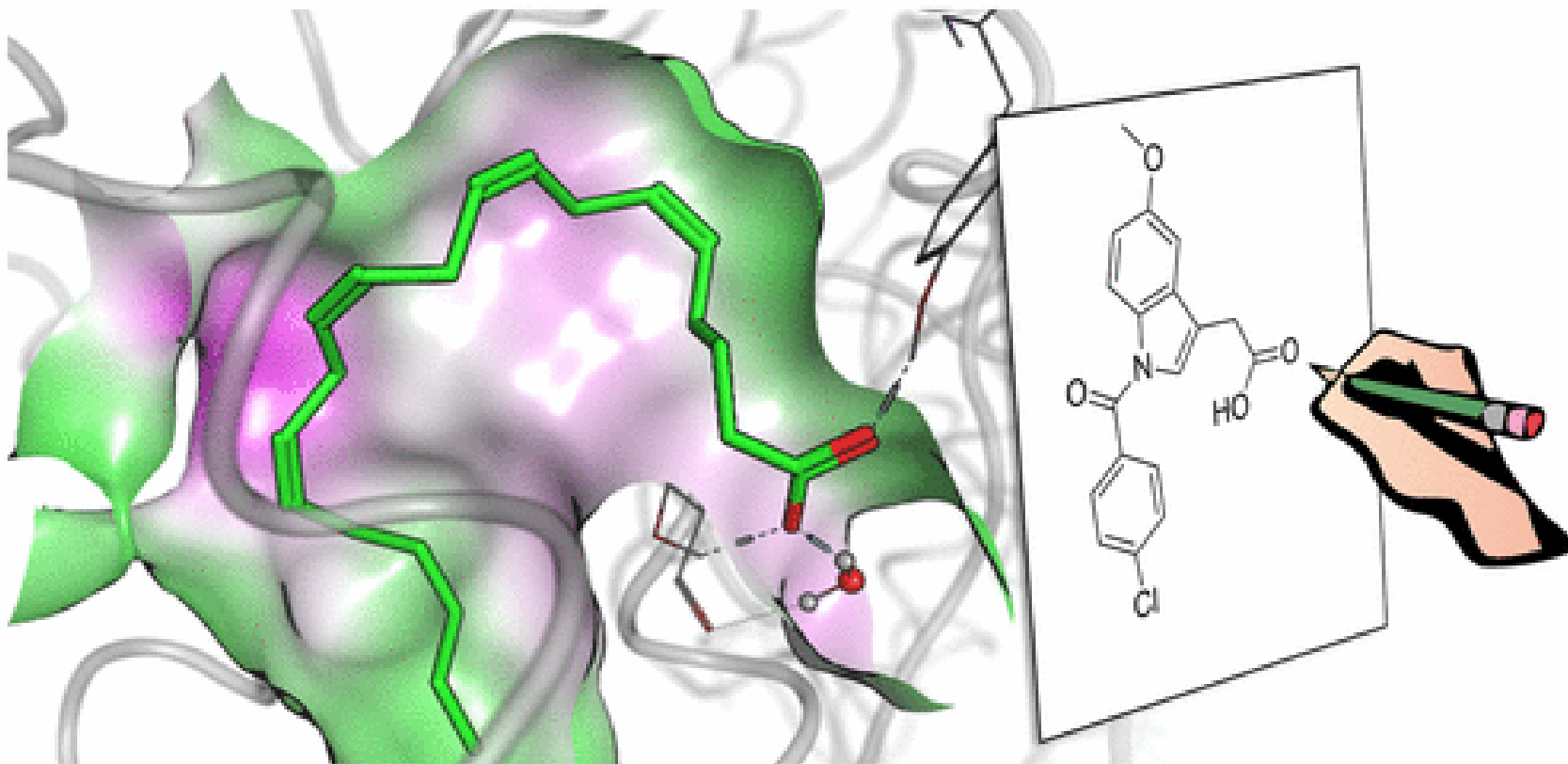
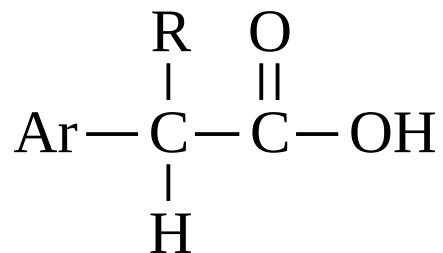




ΜΣΑΦ: ΑΡΥΛΟ- και ΕΤΕΡΟΑΡΥΛΟΑΛΚΑΝΟΪΚΑ ΟΞΕΑ

ΑΡΥΛΟ- και ΕΤΕΡΟΑΡΥΛΟΑΛΚΑΝΟΪΚΑ ΟΞΕΑ



R= H, CH₃, alkyl

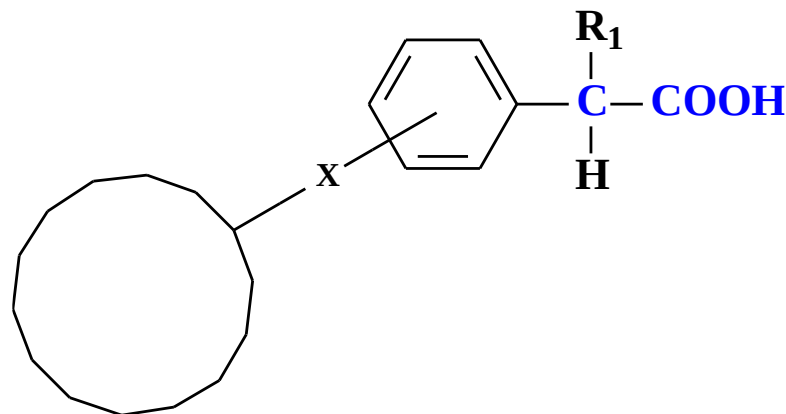
Ar= aryl, heteroaryl

Το είδος του ετερόκυκλου δεν επηρεάζει ιδιαίτερα την οξύτητα.

Το α-CH₃ αυξάνει την δραστικότητα, μεγαλύτερο αλκύλιο δεν είναι ανεκτό λόγω στεreoχημικής παρεμπόδισης στο -COOH

Ταχεία απορρόφηση κατά την per os χορήγηση

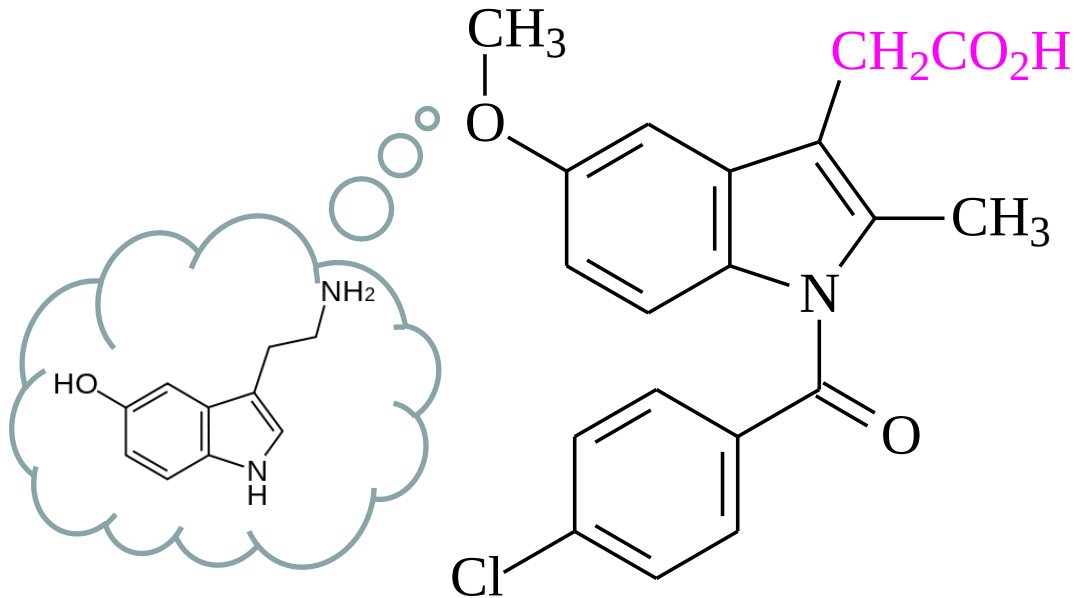
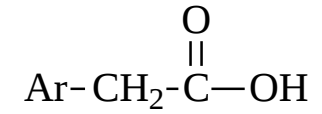
Υψηλή συγγένεια πρόσδεσης σε πρωτεΐνες πλάσματος



Υποκαταστάτες που ενισχύουν τη δραστικότητα:

- Αυτοί που αυξάνουν τη λιποφιλία
- Αυτοί που ευνοούν τη διευθέτηση των δύο αρωματικών συστημάτων **σε διαφορετικά επίπεδα**
- Αυτοί που προσφέρουν μεταβολική σταθερότητα

Αρυλο & ετεροαρυλοξικά οξέα



ppl: 2-3h
pKa= 4.5
ppb: 97%

pKa aspirin: 3.5
pKa CH₃CO₂H: 4.76

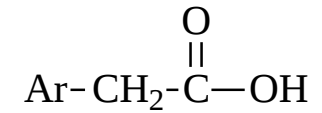
indomethacin

Υδατοδιαλυτό

Ασταθές σε αλκαλικά διαλύματα

- **COX-1 εκλεκτικό**
- Ισχυρότερο αντιπυρετικό από ασπιρίνη και παρακεταμόλη
- Ισχυρότερο αναλγητικό από ασπιρίνη (x10)

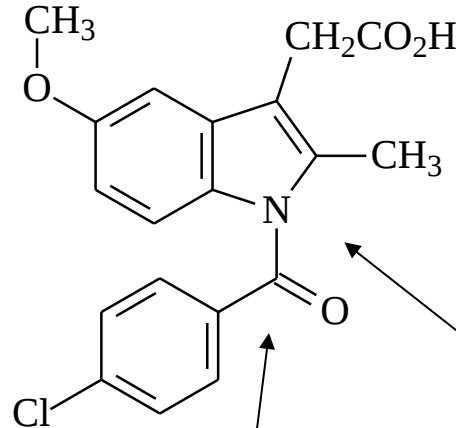
Αρυλο & ετεροαρυλοξικά οξέα



Πλήθος 5-υποκαταστατών
συνεισφέρουν στη δραστικότητα
(F-, CH₃NH-, CH₃-, H₂C=CHO)

Απαραίτητη η παρουσία όξινης ομάδας

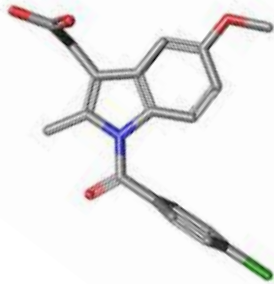
p-υποκατεστημένα τα πλέον δραστικά
(F, CF₃, CH₃S)



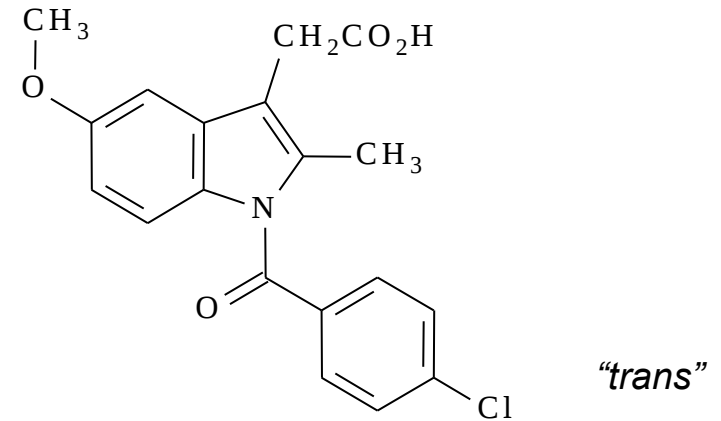
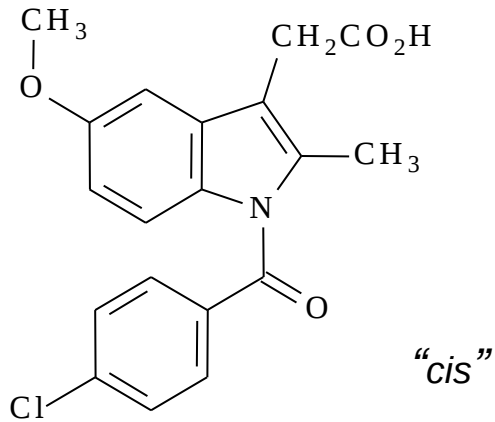
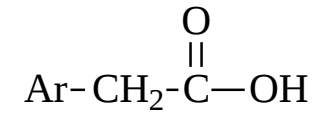
2-αλκυλομάδες προτιμότερες των 2-αρυλο-

Το ινδολικό N δεν είναι απαραίτητο

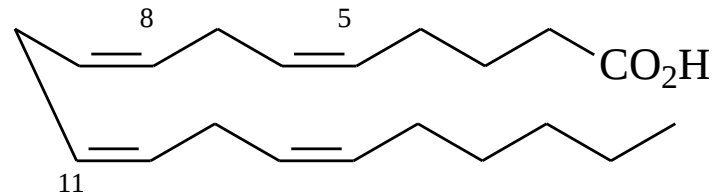
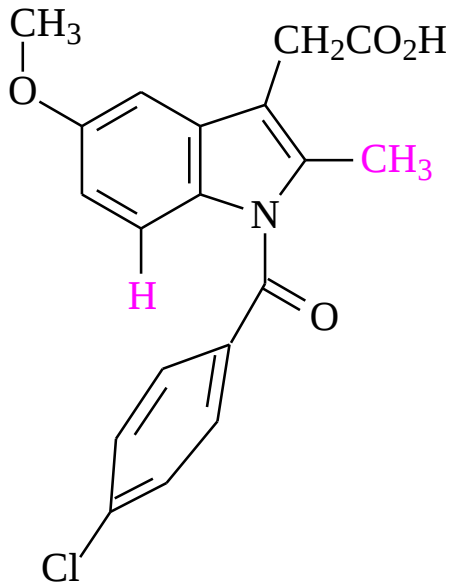
Δεν ευνοείται ο συντονισμός
Αλειφατικά ή αρυλαλκυλ-αμίδια είναι λιγότερο δραστικά



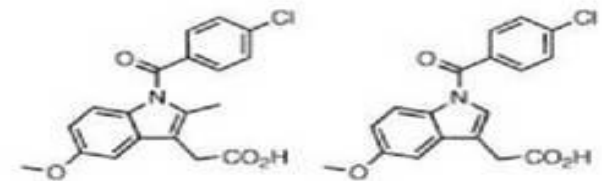
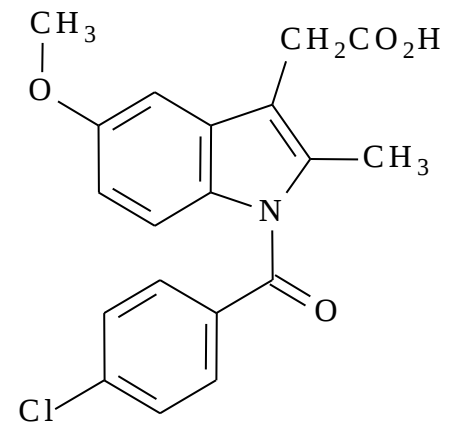
Αρυλο & ετεροαρυλοξικά οξέα



Το μεθύλιο δεν επιτρέπει την ελεύθερη περιστροφή C-N και συμβάλλει στην «σωστή» cis-διευθέτηση των δύο αρωματικών συστημάτων. Εισέρχεται σε μικρή λιπόφιλη κοιλότητα και ενισχύει τη πρόσδεση - καθορίζει την κινητική της αναστολής (ψευδο-μη αντιστρεπτός αναστολέας)



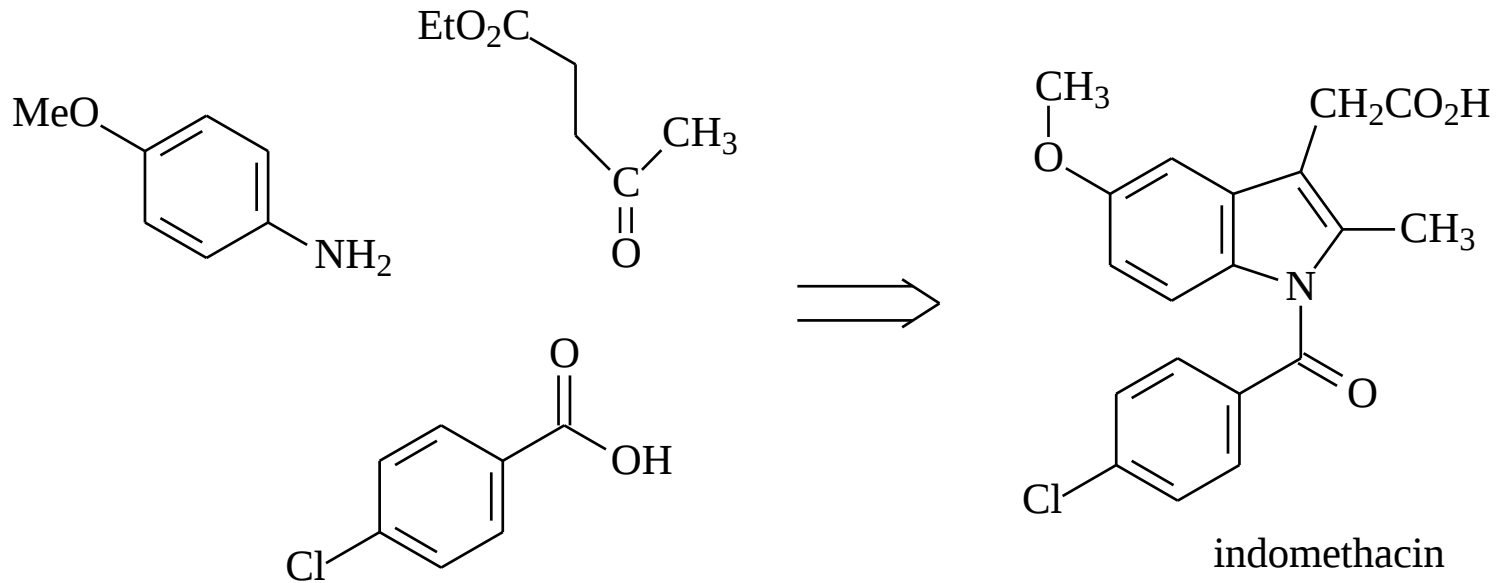
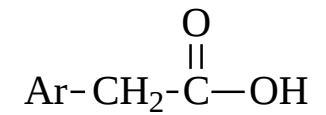
arachidonic acid



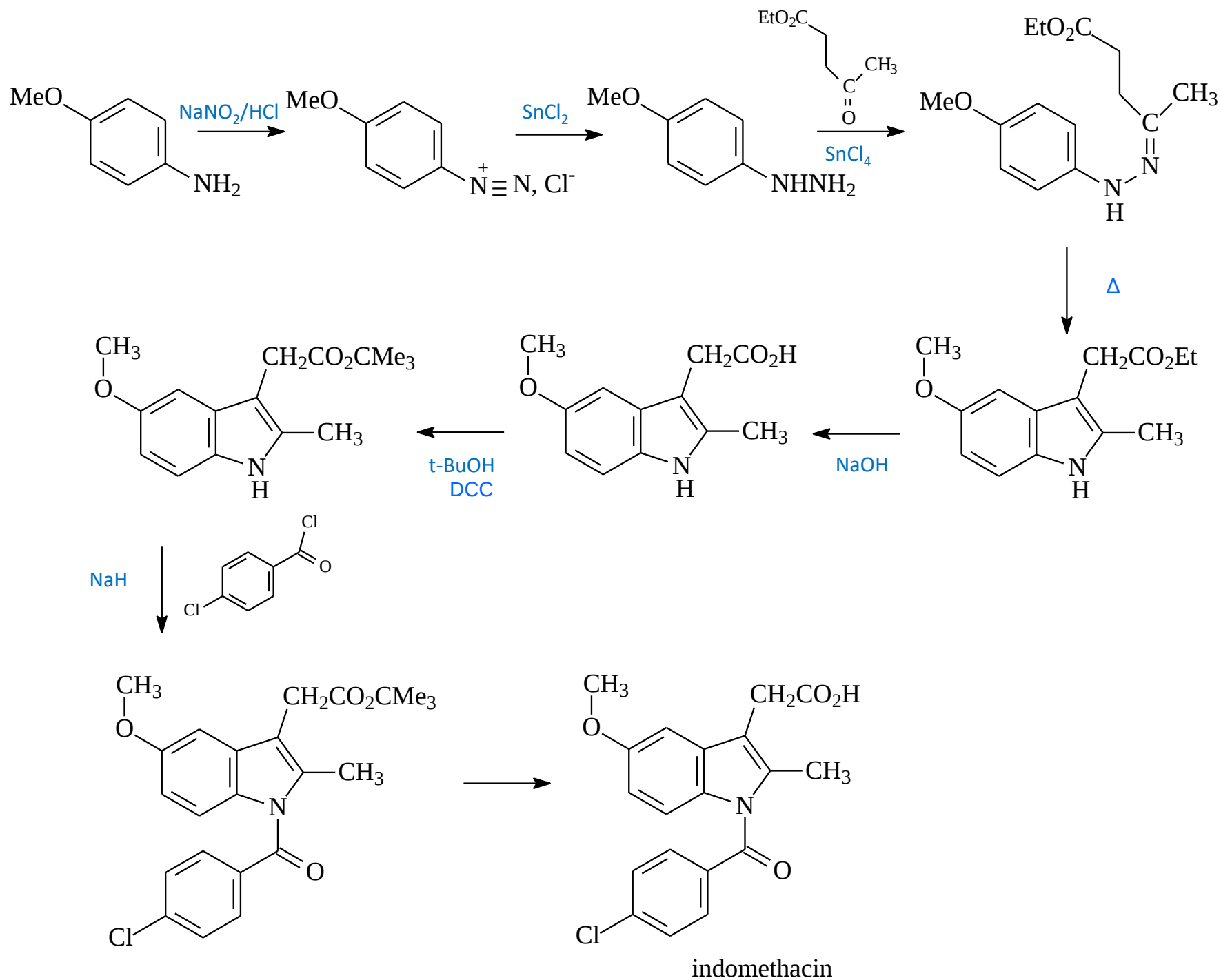
	INDO	DM-INDO
<i>COX-1</i> IC_{50}	0.04 μ M	> 16 μ M
<i>COX-2</i> IC_{50}	0.25 μ M	4 μ M

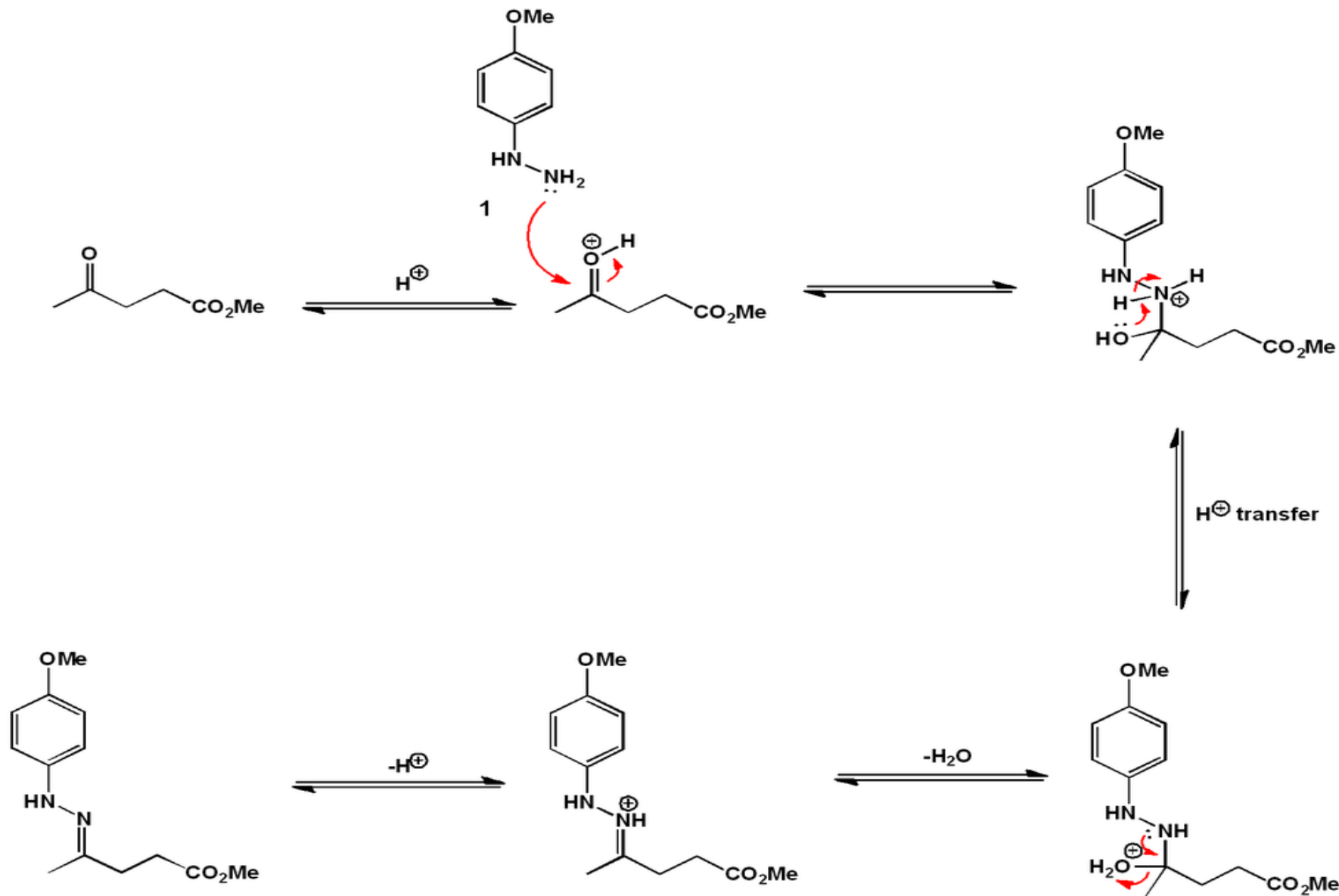
***H* 2-desmethyindomethacin δεν αναστέλλει τις κυκλοξυγονάσεις**

Αρυλο & ετεροαρυλοξικά οξέα

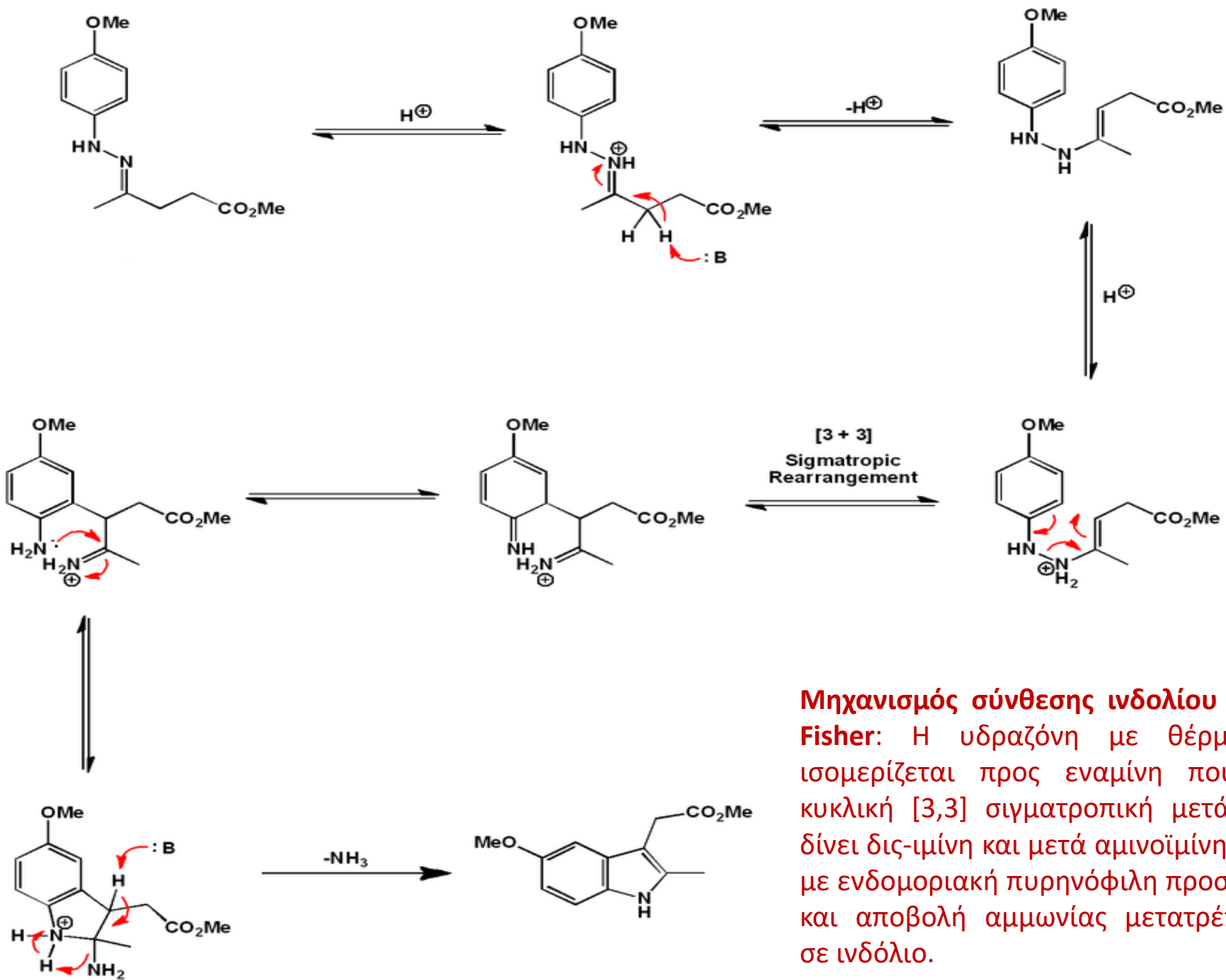


2-{1-[(4-χλωροφαινυλο)καρβονυλο] -5-μεθοξυ-2-μεθυλο-1H-ινδολ-3-υλ}οξικό οξύ



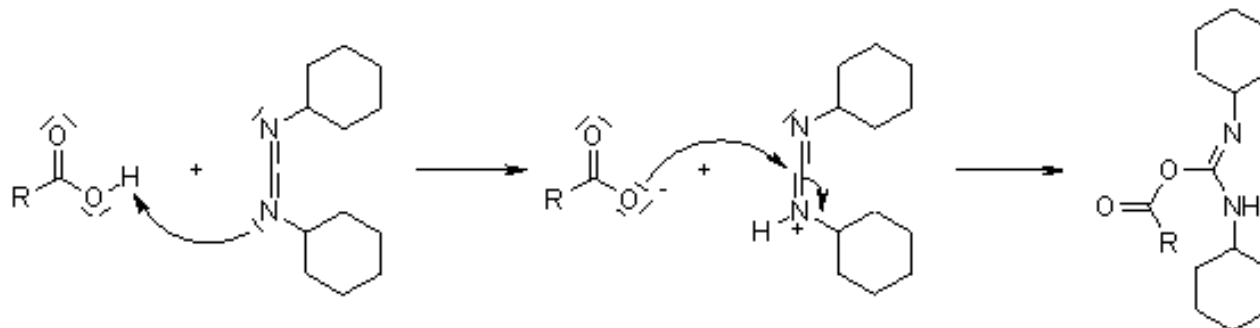


Μηχανισμός σύνθεσης ινδολίου κατά Fisher: Αρχικά σχηματίζεται σε όξινες συνθήκες η υδραζόνη με τον 4-κετοπεντανοϊκό εστέρα.

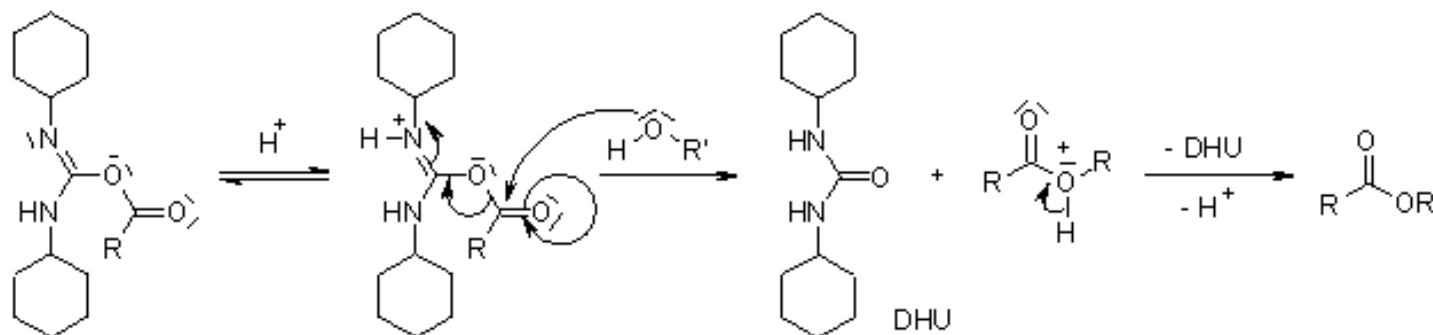


Μηχανισμός σύνθεσης ινδολίου κατά Fisher: Η υδραζόνη με θέρμανση ισομερίζεται προς εναμίνη που με κυκλική [3,3] σιγματροπική μετάθεση δίνει δις-ιμίνη και μετά αμινοϊμίνη, που με ενδομοριακή πυρηνόφιλη προσβολή και αποβολή αμμωνίας μετατρέπεται σε ινδόλιο.

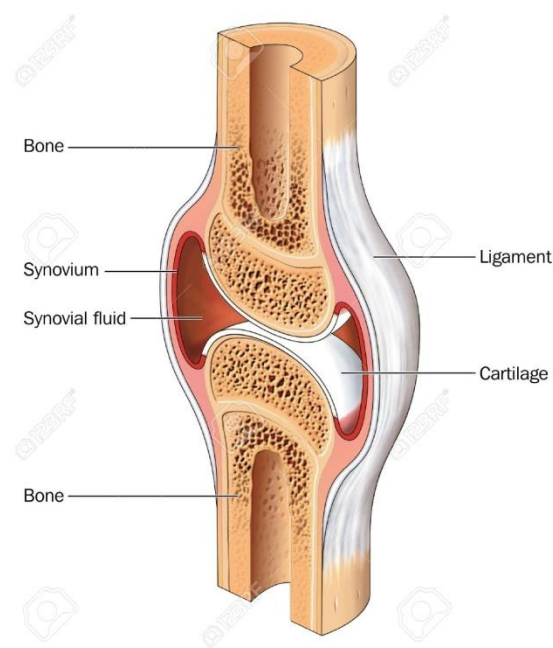
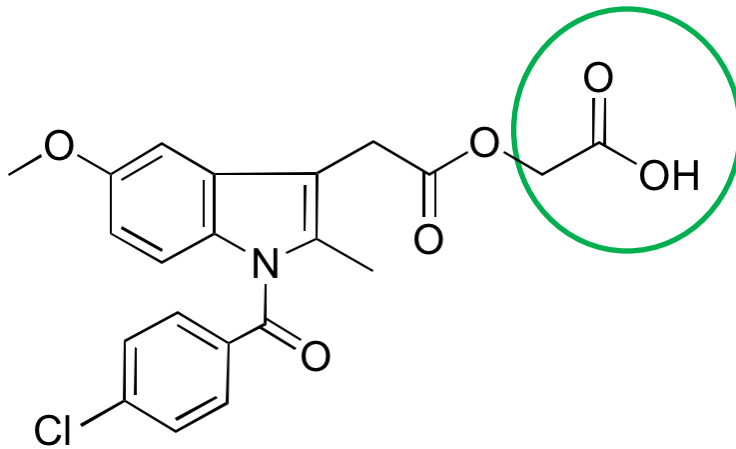
Για τον σχηματισμό του ογκώδους *tert*-βουτυλεστέρα εφαρμόζεται ήπια μέθοδος, αφού στις όξινες συνθήκες της κλασσικής εστεροποίησης η *tert*-βουτανόλη θα υποστεί απόσπαση, προς καρβοκατιόν και ισοβουτένιο.



Το **DCC (δικυκλοεξυλοκαρβοδιϊμίδιο)** θα σχηματίσει με το καρβοξυλικό οξύ την ενδιάμεση *O*-ακυλ-ισοουρία (ισοδύναμη με ανυδρίτη οξέος).

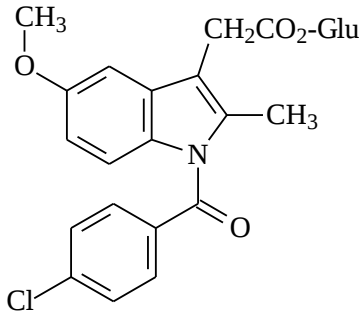
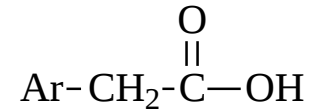


Η αλκοόλη αντιδρά πλέον εύκολα με το ενεργοποιημένο οξύ και λαμβάνεται τελικά ο *tert*-βουτυλεστέρας και η σταθερή δικυκλοεξυλουρία.

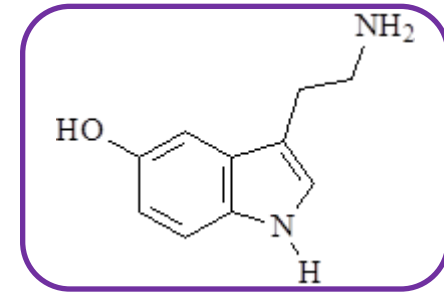
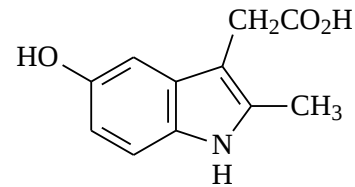
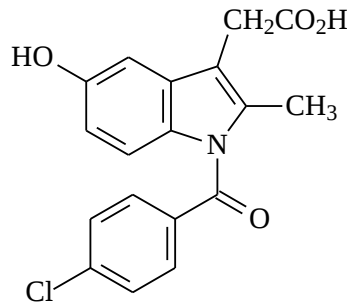
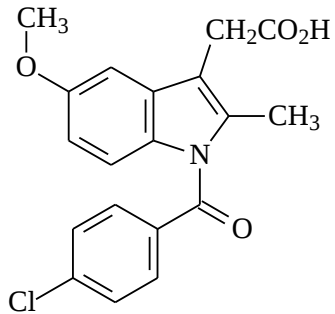


Acemetacin

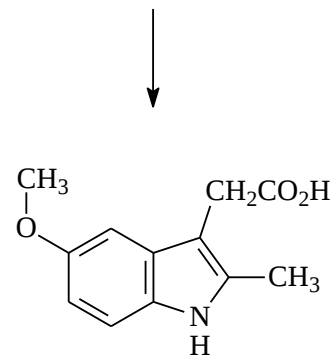
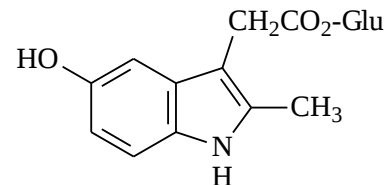
Ο 2-υδροξυοξικός (γλυκολικός) εστέρας της indomethacin χρησιμεύει ως προφάρμακο, επειδή επιτυγχάνει σημαντικά επίπεδα του φαρμάκου στο αρθρικό υγρό



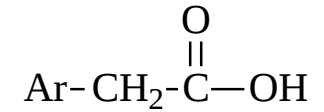
- **O-απομεθυλίωση** → ανενεργός μεταβολίτης
- **N-απακυλίωση** (επιδεκτικό, λόγω μειωμένου συντονισμού)
- **γλυκουρονυλίωση** σε καρβοξύλιο + φαινολικό OH



Υδρόλυση αμιδίου

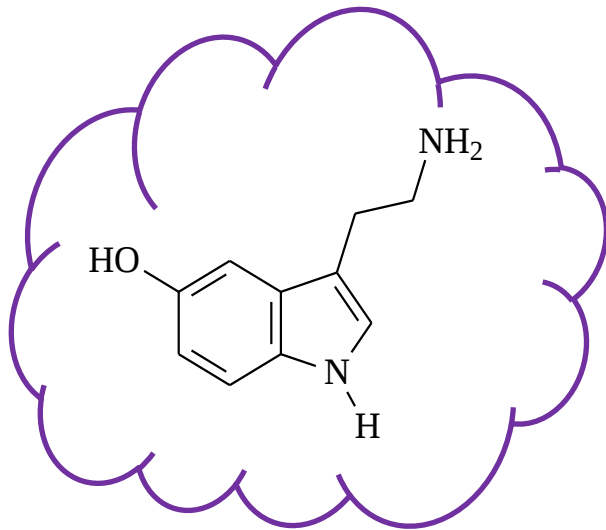


Αρυλο & ετεροαρυλοξικά οξέα



Σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες από:

- γαστρεντερικό (ναυτία, διάρροια, έλκη)
- ΚΝΣ (πονοκέφαλος, εμβοή, ίλιγγοι, σύγχυση, κατάθλιψη, παραισθήσεις)



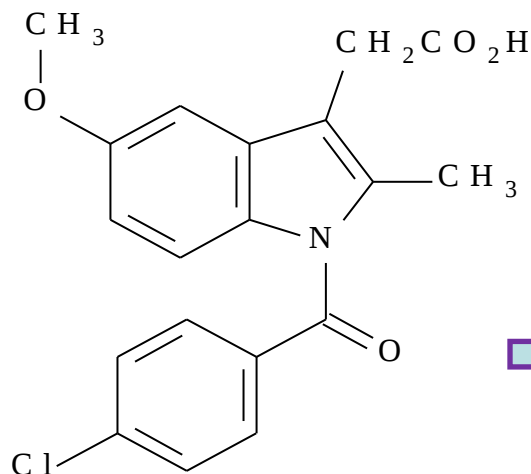
Δεν συνιστάται ως απλό αναλγητικό

Χρησιμοποιείται στη θεραπεία
ρευματοειδούς + οξείας ουρικής αρθρίτιδας

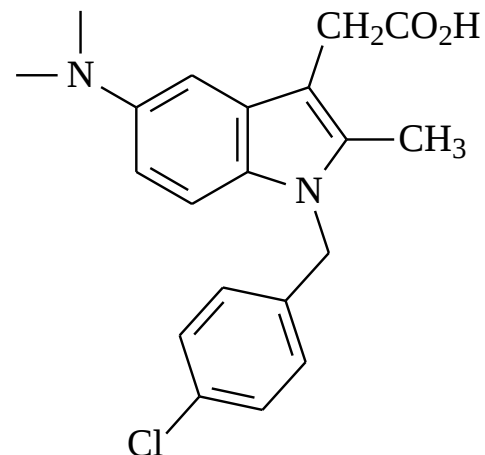
- αγκυλωτικής σπονδυλίτιδας
- οστεοαρθρίτιδας

25-75 mg

Η γαστροτοξικότητα των COX 1 εκλεκτικών ΜΣΑΦ εξαρτάται από τη δοσολογία και τη διάρκεια της θεραπείας. Συνδέεται μεταξύ άλλων με την **εκλεκτική μείωση της βιοσύνθεσης της PGE2**. Συντελούν κ.α. μηχανισμοί, όπως διαταραχή της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης. Εκτός της εξέλκωσης, επάγονται **βλάβες στο εντερικό βλεννογόνο** (εντεροπάθεια) σημαντικότερη απ' ότι νομίζαμε, ακόμη και σε ασυμπτωματικούς ασθενείς (εξετάσεις με κάμερα κάψουλας ενδοσκόπησης).



indomethacin



Βασική αμινομάδα: δεν διέρχεται εύκολα τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό

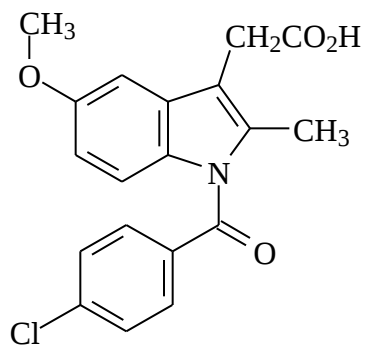
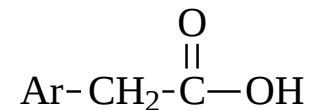
Στα υπόλοιπα: ισοδύναμο της ινδομεθακίνης

Σχεδιασμός νέων παραγώγων:

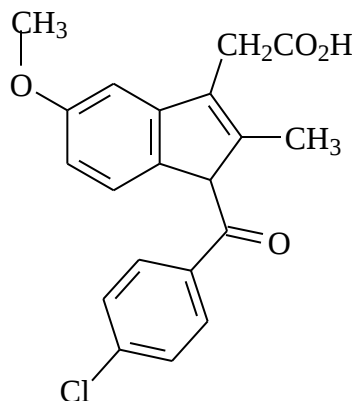
- Κατάργηση ινδολικού αζώτου
- Ισοστερής αντικατάσταση **ετεροαρωματικού αζώτου** από **μεθυλένιο** (ηλεκτρονικά ισοδύναμο)

Πρόσφατα είχε δοκιμασθεί με επιτυχία στα διβενζοκυκλοεπτατρίενια (ιμιπραμίνη → αμιτριπτυλίνη)

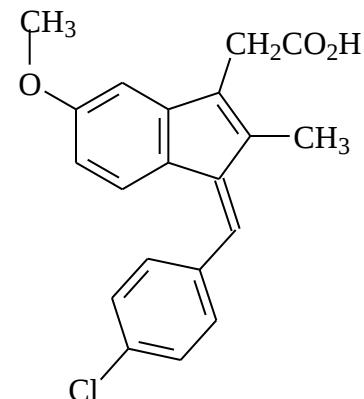
Αρυλο & ετεροαρυλοξικά οξέα



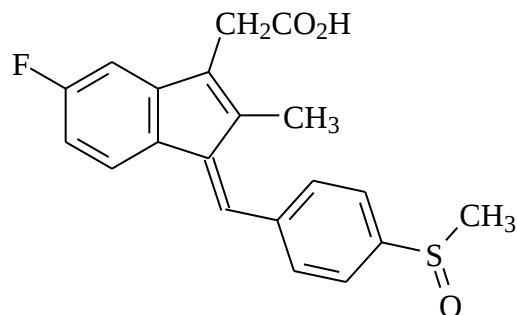
indomethacin



Αντιφλεγμονώδες με **λιγότερες**
παρενέργειες (ΚΝΣ)
Χαμηλή υδατοδιαλυτότητα με
κίνδυνο κρυσταλλουρίας

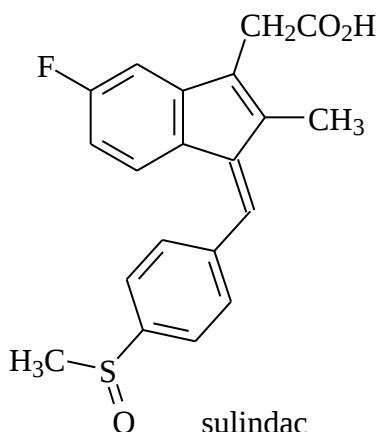


Σχετική διατήρηση δραστηριότητας (Χ0.5)
Δυσδιαλυτότητα φαρμάκου + Γλυκουρονιδίου
κίνδυνος κρυσταλλουρίας



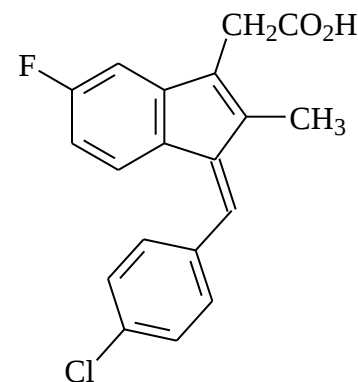
sulindac E-isomer

Σημαντικά **μικρότερη δράση**
από το Z-ισομερές

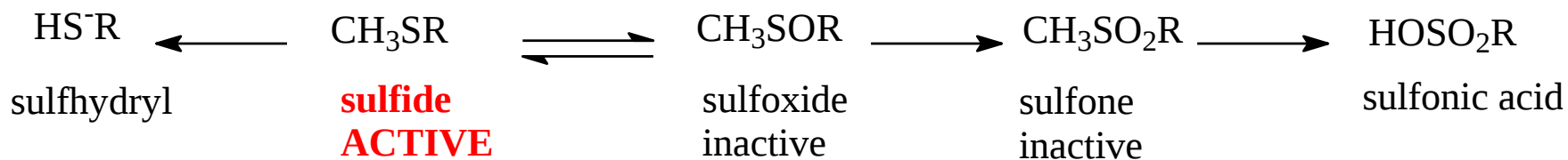
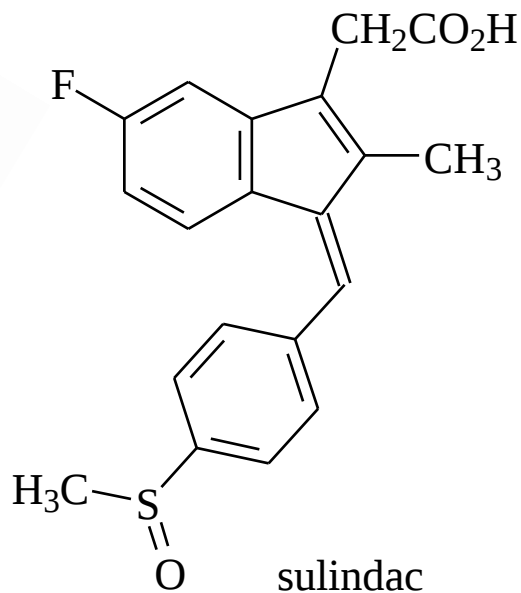
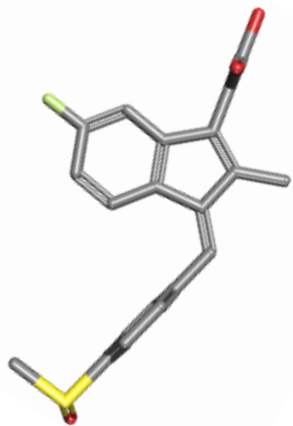


sulindac

Βελτίωση υδατοδιαλυτότητας

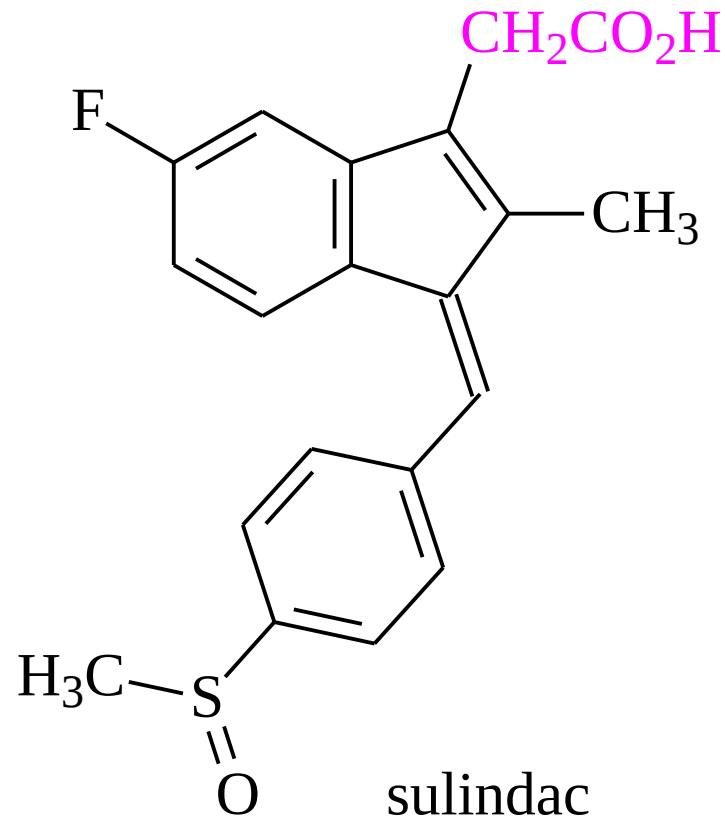
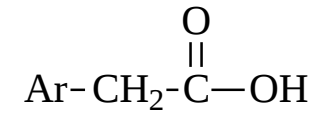


Αυξημένη αναλγητική δράση
F για μεταβολική σταθερότητα
Το CH₃ παραμένει



Εισαγωγή πολικής ομάδας με την προσδοκία ευδιαλυτότητας. Όμως, η ομάδα αυτή είναι μεταβολικά ευπαθής και *το sulindac λειτουργεί ως προφάρμακο.*

Αρυλο & ετεροαρυλοξικά οξέα



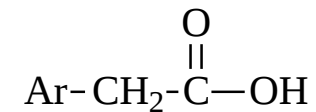
ppl: 2-4h
pKa= 4.5
ppb: 93%

Υδατοδιαλυτό μόνο σε αλκαλικό pH

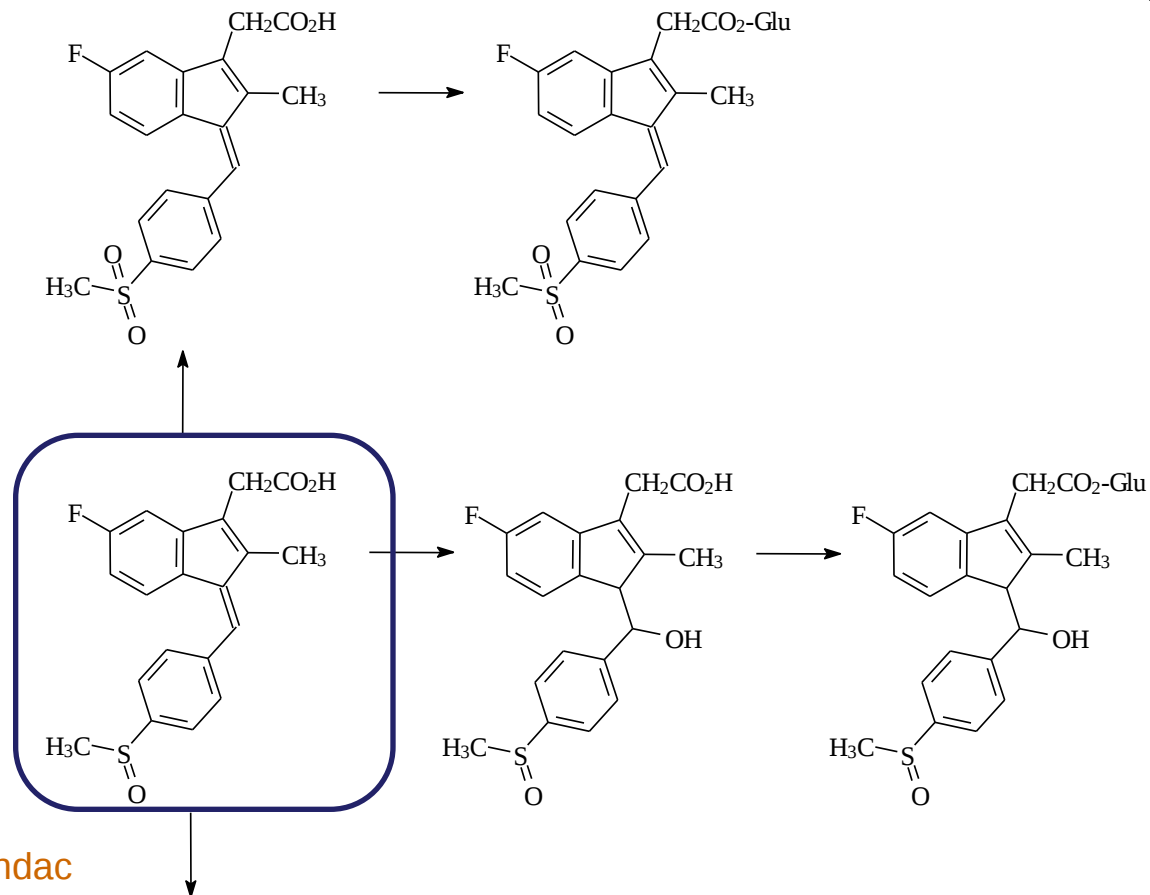
Σταθερό σε αλκαλικά διαλύματα

Ισοδύναμη αναλγητική δράση με indomethacin,
50% αντιφλεγμονώδης, αντιπυρετική

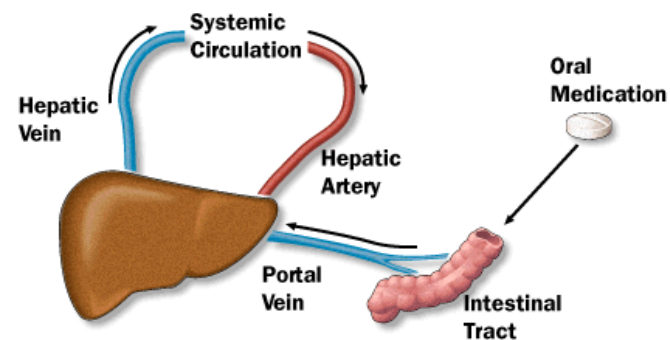
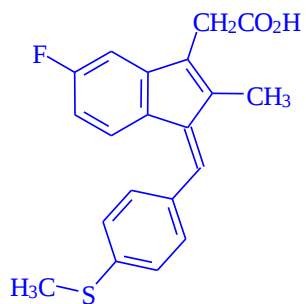
Αρυλο & ετεροαρυλοξικά οξέα



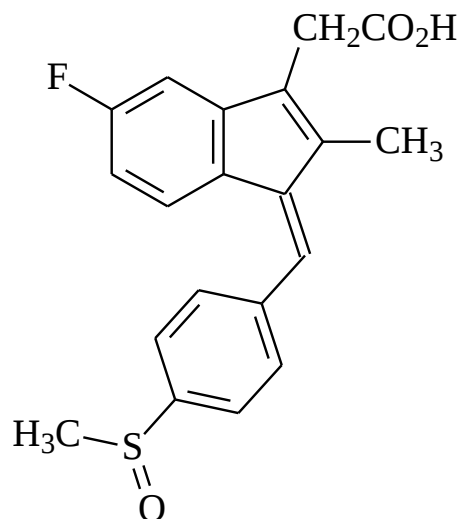
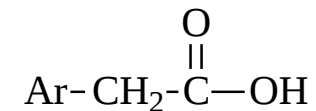
ανενεργή
σουλφόνη



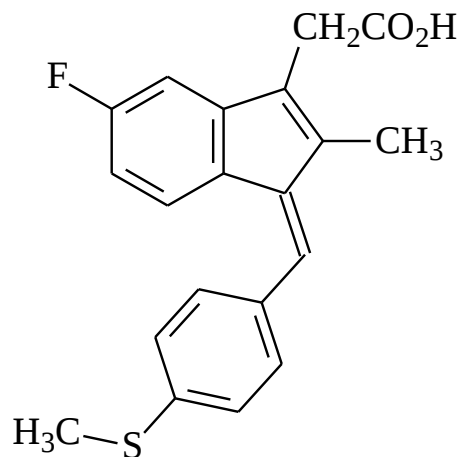
Μεταβολισμός του sulindac



Αρυλο & ετεροαρυλοξικά οξέα



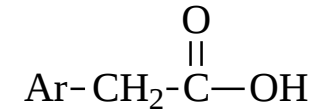
Δεν αναστέλλει τη βιοσύνθεση προσταγλανδινών
και **δεν ερεθίζει σημαντικά το γαστρεντερικό**



COX-1, COX-2 αναστολέας
Δραστικότερο (X 50)

Σταθερότερο (2πλάσιος $t_{1/2}$ =16h από το προφάρμακο)

Ισχυρή σύνδεση σε πρωτεΐνες πλάσματος



Συνολικά: Λιγότερες **ανεπιθύμητες ενέργειες / τοξικότητα** από τα υπόλοιπα ΜΣΑΦ

- γαστρεντερικό σύστημα (ναυτία, δυσπεψία, διάρροια)
- ΚΝΣ (πονοκέφαλοι, ζάλη)

Κίνδυνος ηπατοτοξικότητας

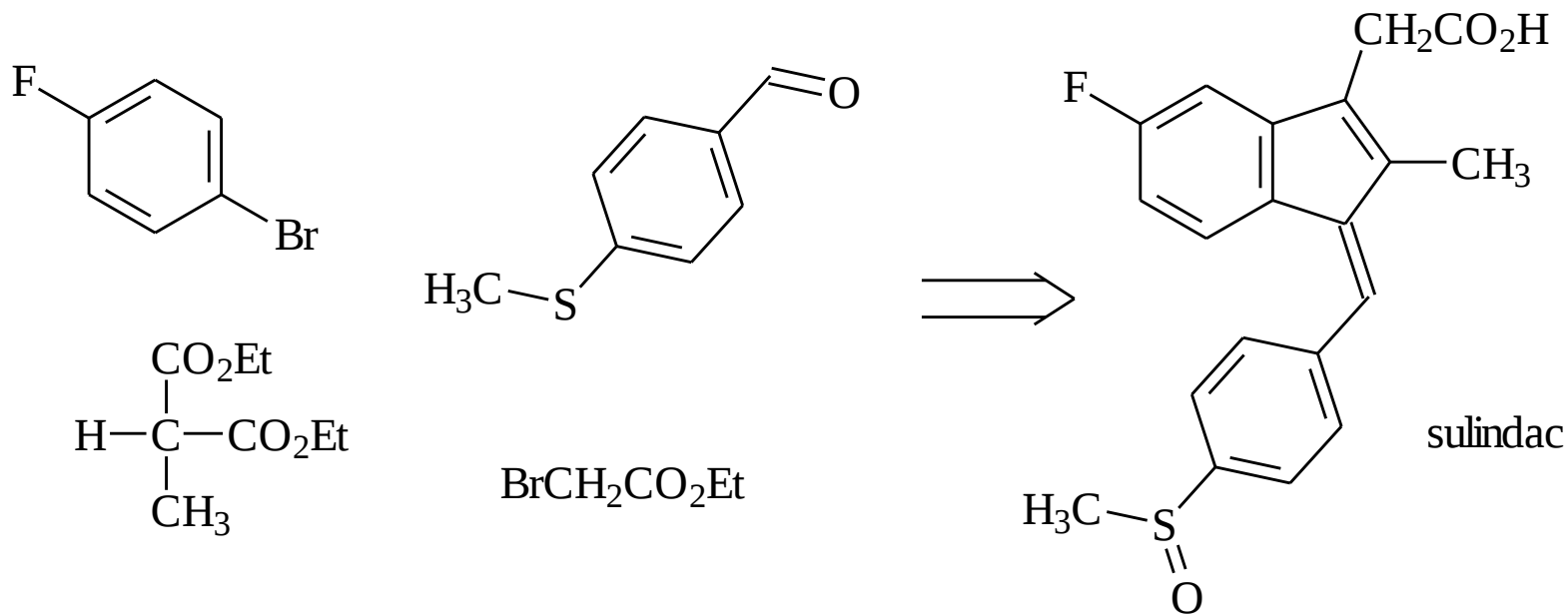
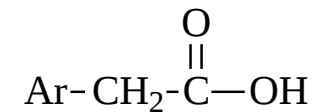
Χρησιμοποιείται σε θεραπεία **παρατεταμένης διάρκειας:**

- ρευματοειδούς και οξείας ουρικής αρθρίτιδας
- αγκυλωτικής σπονδυλίτιδας
- οστεοαρθρίτιδας

400 mg/ημέρα

Προστατευτικό έναντι της ανάπτυξης καρκίνου του παχέος εντέρου

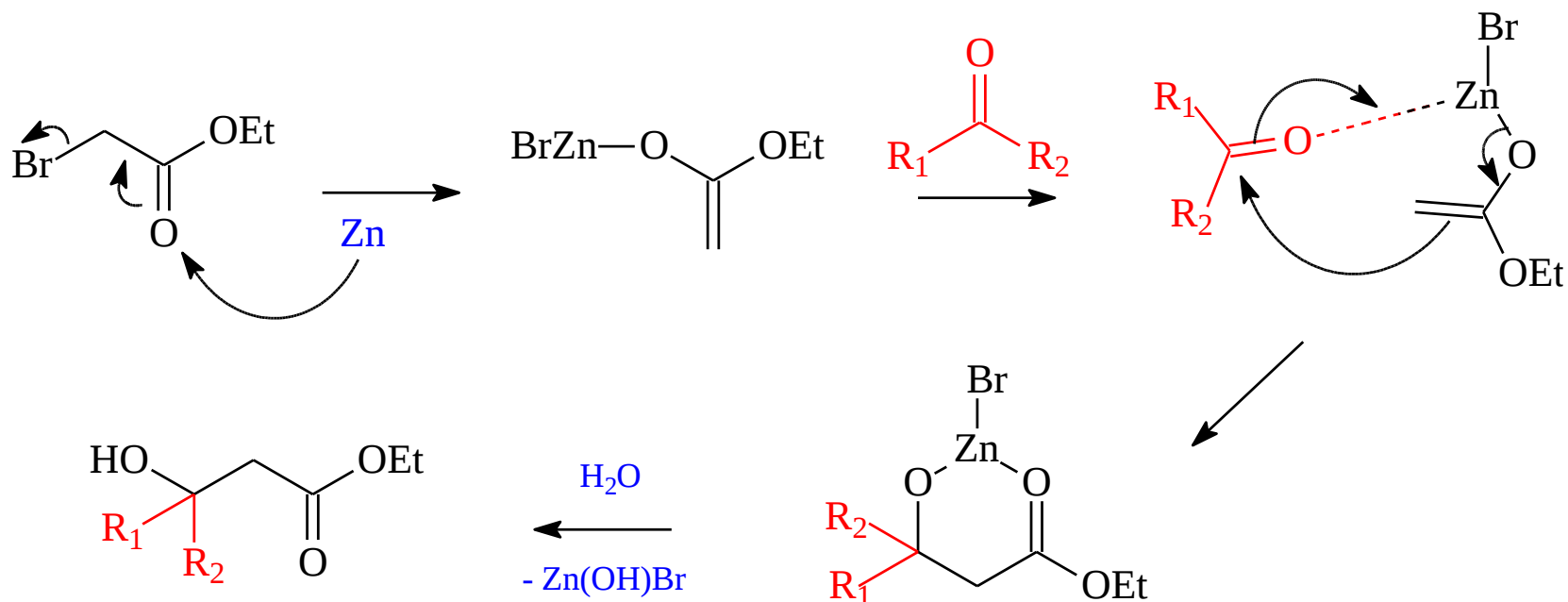
Αρυλο & ετεροαρυλοξικά οξέα



sulindac

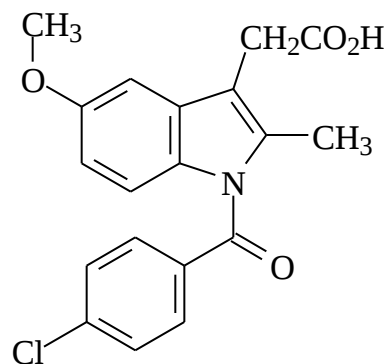
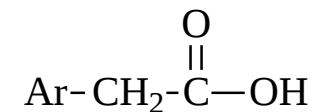
{(1Z)-5-φθορο-2-μεθυλο-1-[4-(μεθυλοσουλφινυλο)βενζυλιδενο]-1H-ινδεν-3-υλ}
οξικό οξύ

Μηχανισμός αντίδρασης Reformatsky

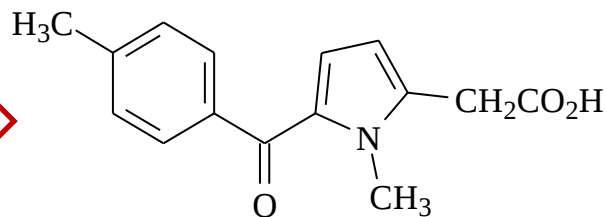


Τα οργανοψευδαργυρικά αντιδραστήρια αντιδρούν εκλεκτικά με καρβονύλια κετόνης/αλδεΐδης, παρουσία εστέρα: σύνθεση β -υδροξυοξέων

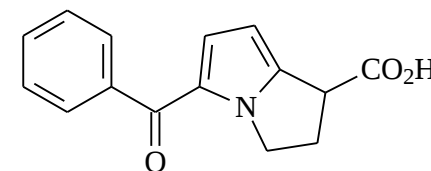
Αρυλο & ετεροαρυλοξικά οξέα



indomethacin

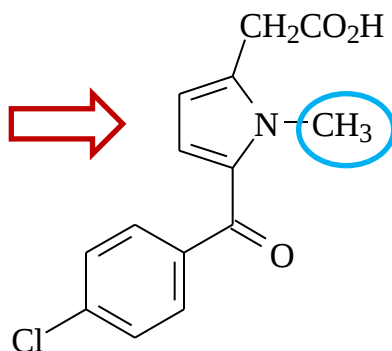
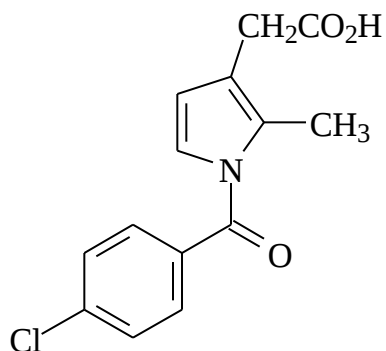


tolmetin

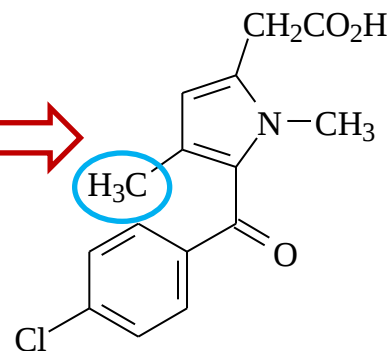


ketorolac

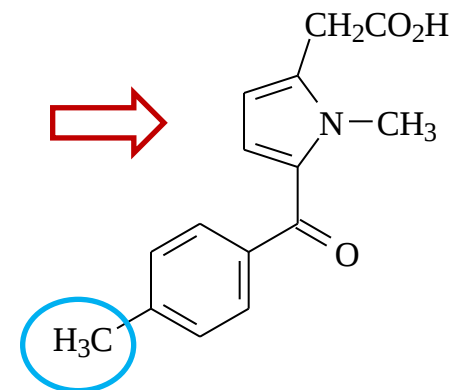
Ισχυρό αναλγητικό



Μεγαλύτερη διάρκεια δράσης



zomepirac



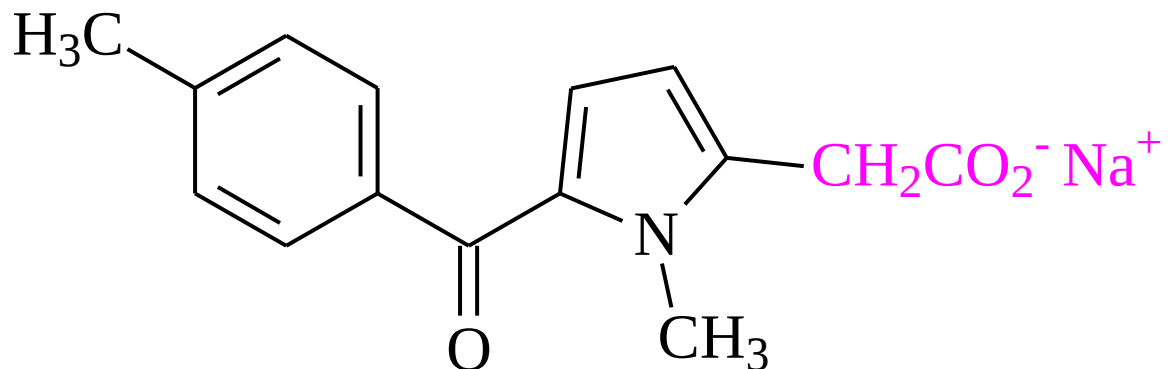
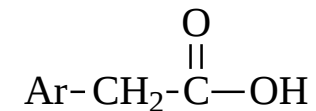
tolmetin

4πλάσια του tolmetin αναλγητική δράση

Πρόκληση σοβαρών αλλεργικών αντιδράσεων --

-> **ΑΠΟΣΥΡΣΗ**

Αρυλο & ετεροαρυλοξικά οξέα: πυρρολοξικά οξέα

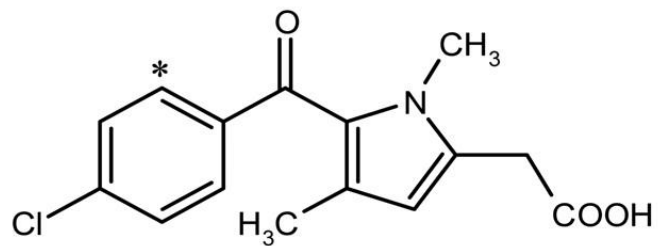


ppl: 1h
pKa= 3.5
ppb: 99%

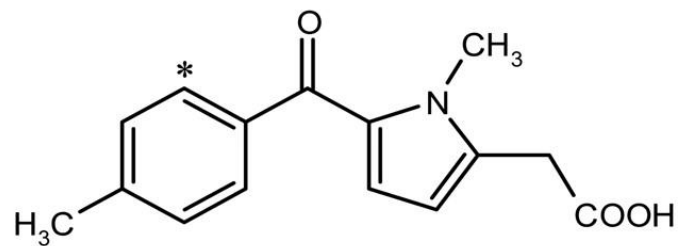
tolmetin sodium

Ασθενέστερο αντιφλεγμονώδες από indomethacin

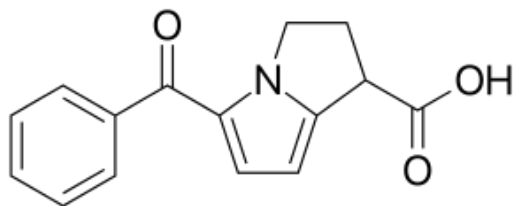
Αναστέλλει τη βιοσύνθεση PGs και τη μετανάστευση πολυμορφοπύρηνων - μειώνει τη διαπερατότητα των τριχοειδών



Zomepirac (ZP)

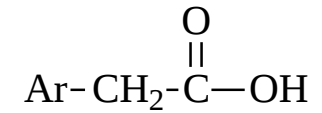


Tolmetin (TM)



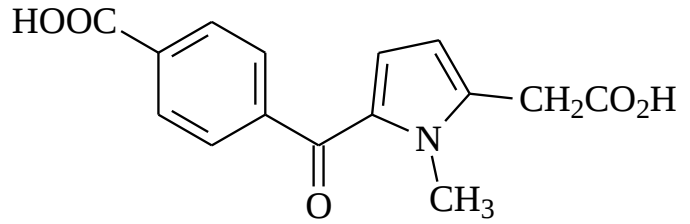
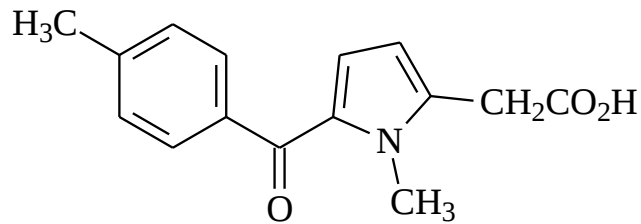
Ketorolac

Η αναλγητική δράση του ketorolac είναι ανάλογη των οπιοειδών, αλλά χορηγείται μόνο σε οξύ πόνο για διάστημα μικρότερο των 5 ημερών.



Μικρός $t_{1/2}$ (προβλεπόμενος εξ αιτίας βενζυλικής οξείδωσης)

Ισχυρή πρόσδεση σε πρωτεΐνες πλάσματος

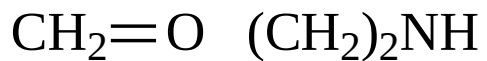
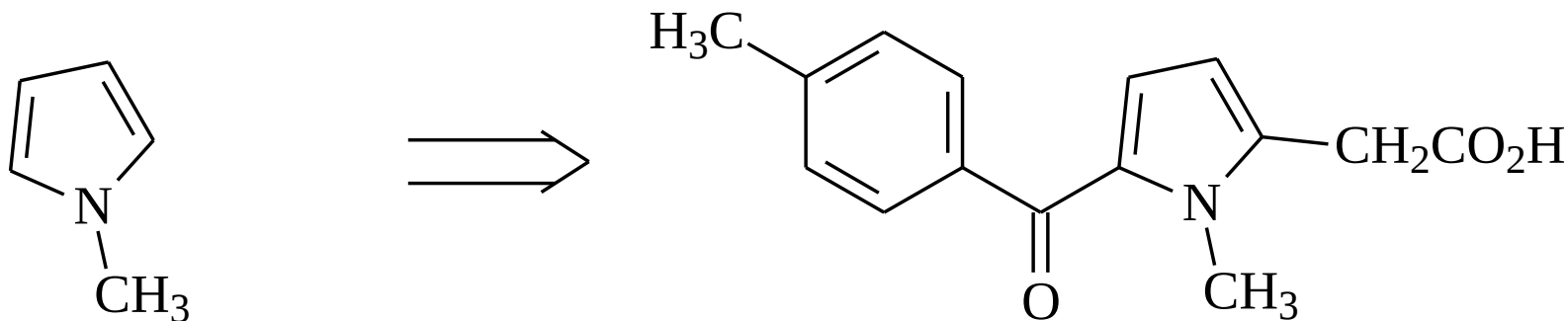
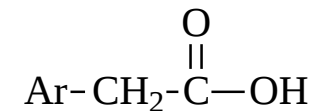


Αδρανής μεταβολίτης

Χρησιμοποιείται στη θεραπεία

- ρευματοειδούς αρθρίτιδας και νεανικής ρευματοειδούς αρθρίτιδας, οστεοαρθρίτιδας

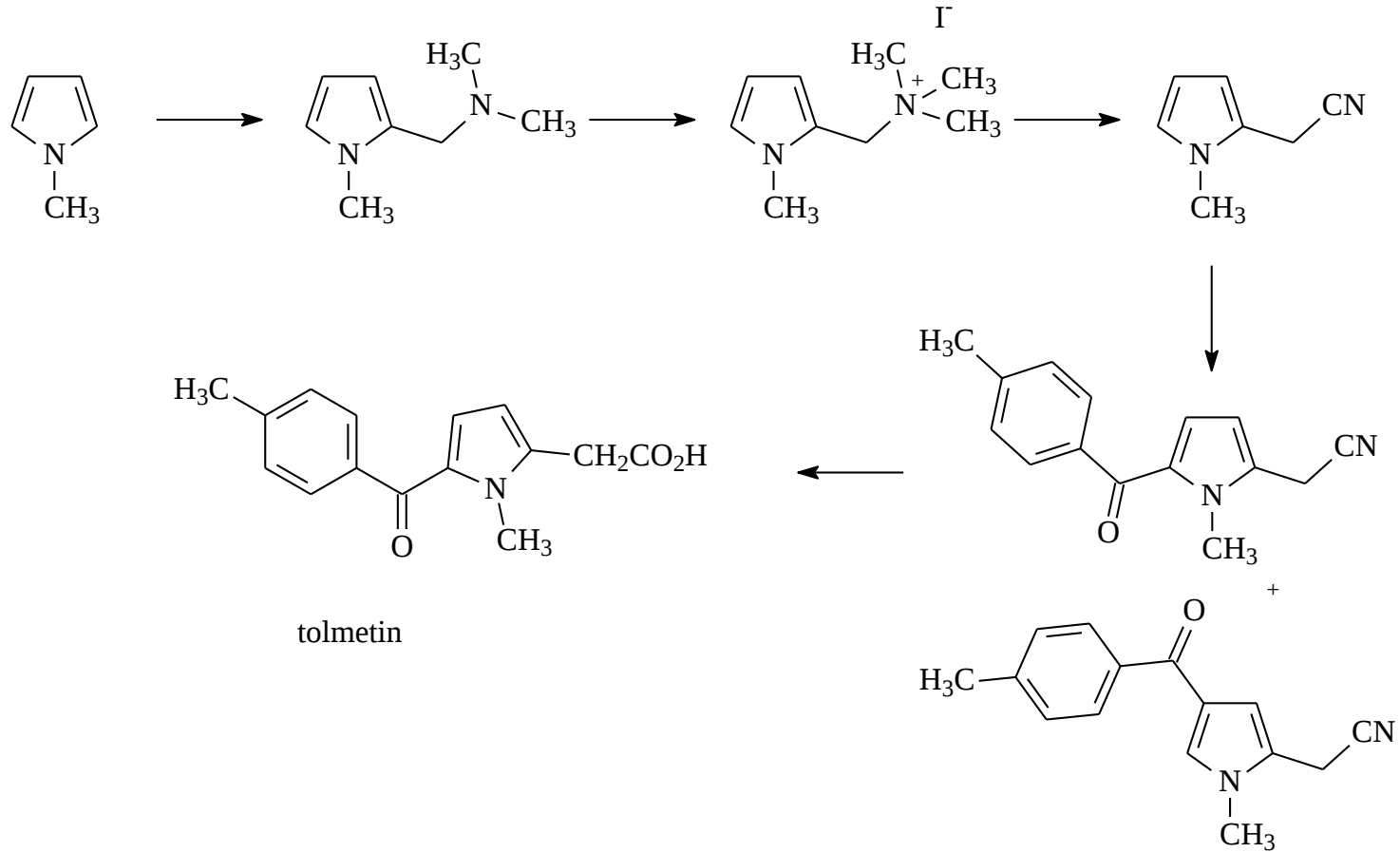
400 mg/3 φορές την ημέρα



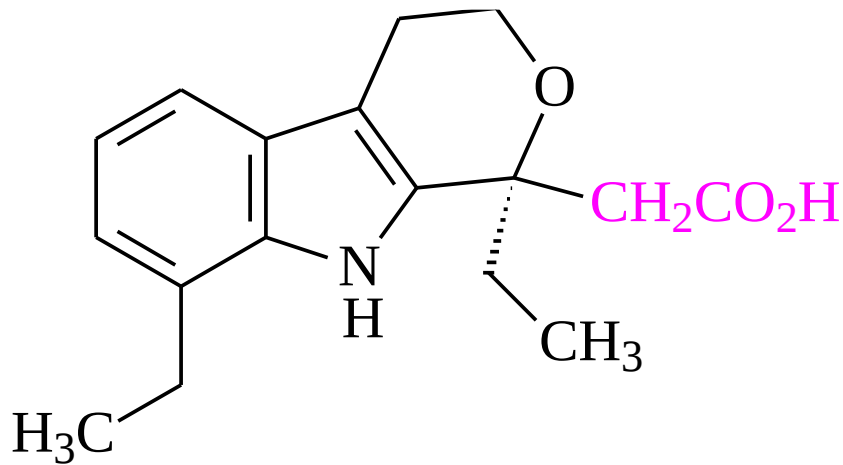
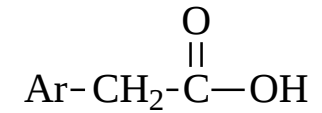
tolmetin

tolmetin

[1-μεθυλο-5-(4-μεθυλοβενζοϋλο)-1*H*-πυρρολ-2-υλ]οξικό οξύ



Αρυλο & ετεροαρυλοξικά οξέα

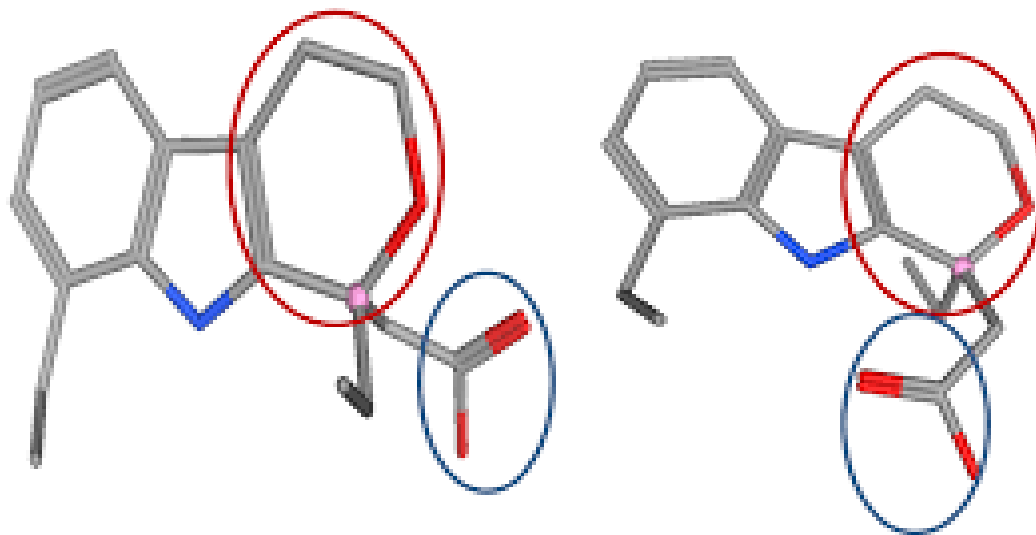


etodolac

ppl: 1-2h
pKa= 4.7
ppb: 99%

Αντιμετώπιση της οξείας & χρόνιας οστεοαρθρίτιδας

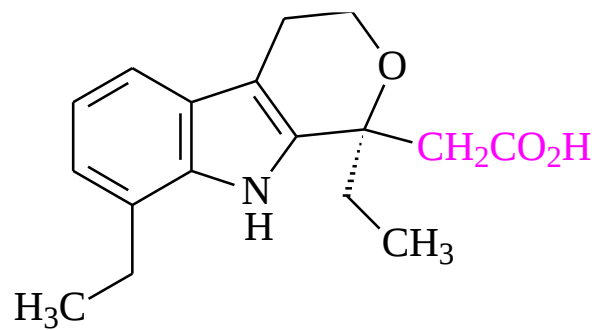
Πυρανοκαρβοξυλικό οξύ. Διαθέτει αναλγητική & αντιπυρετική δράση



R-etodolac

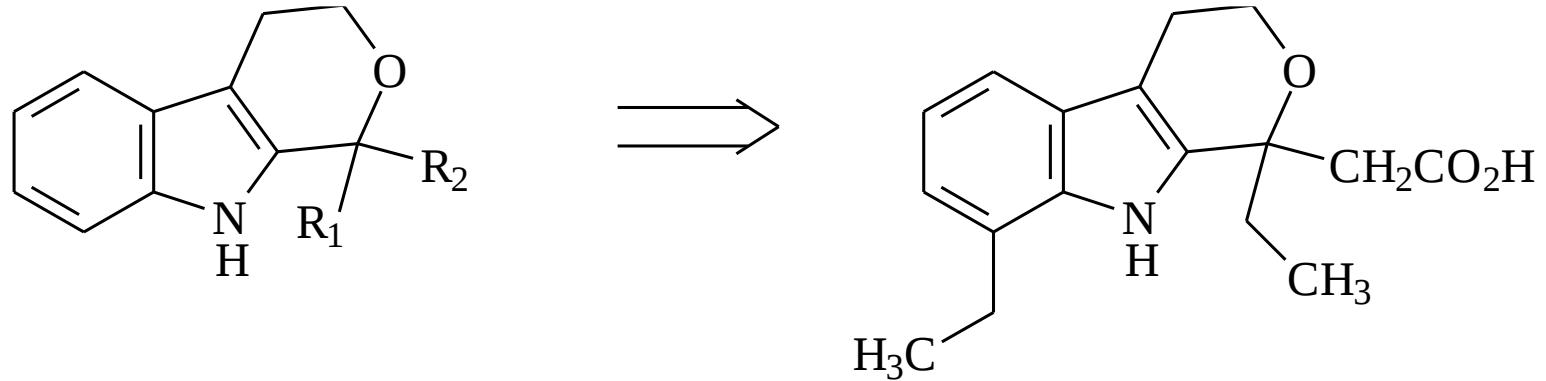
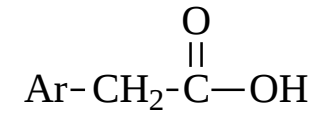
S-etodolac

Χορηγείται το ρακεμικό μίγμα (αν και δραστικό είναι κυρίως το *S*-εναντιομερές όπου το καρβοξύλιο είναι ομοεπίπεδο με το πυράνιο)



etodolac

Αρυλο & ετεροαρυλοξικά οξέα



etodolac: $\text{ID}_{50}/\text{ED}_{50} = 1/10$

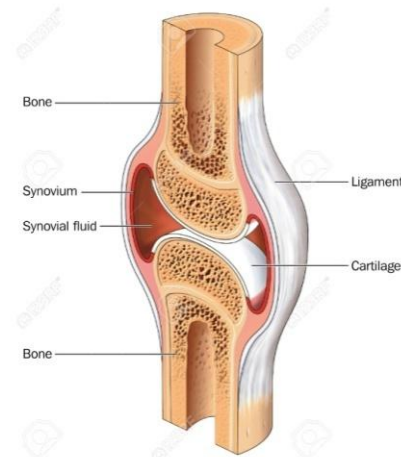
aspirin, naproxen, sulindac, indomethacin: $\text{ID}_{50}/\text{ED}_{50} = 1/4$

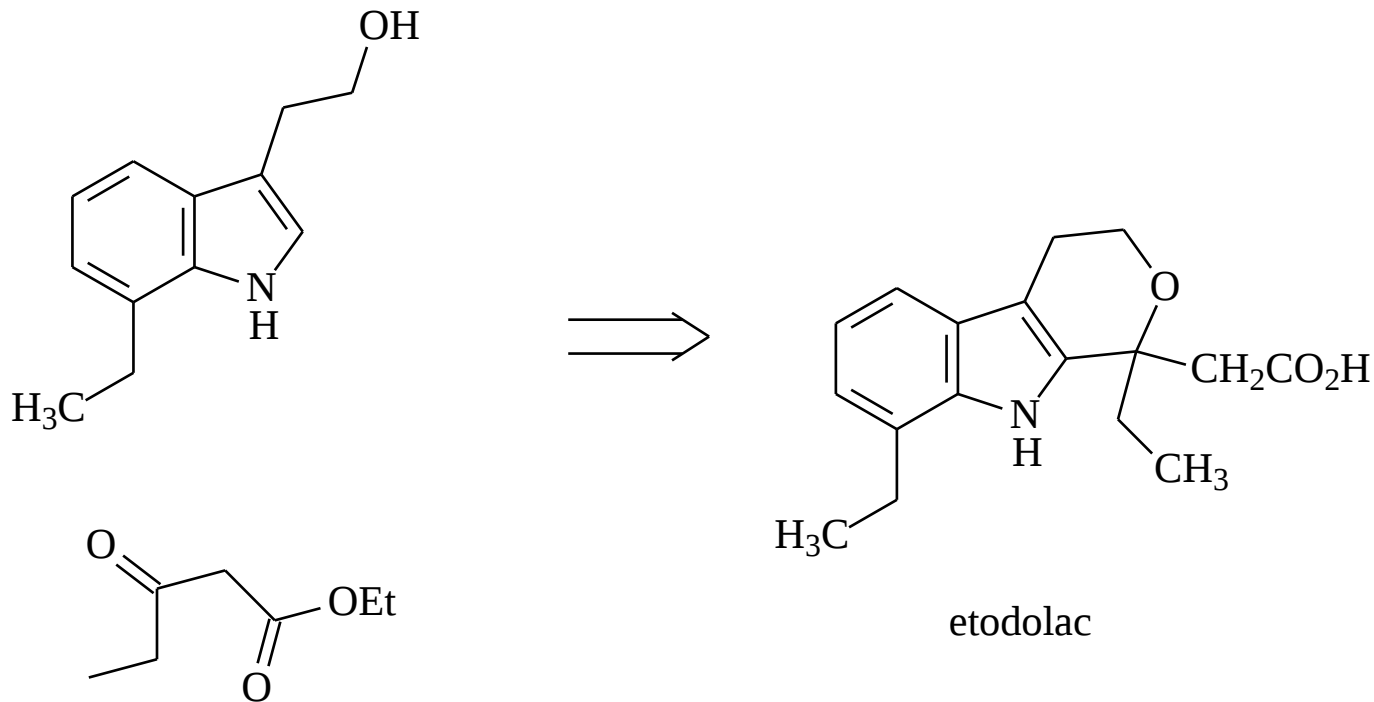
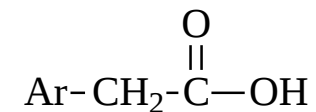
COX-2 εκλεκτικό → ανεκτό από γ/ε

Σημαντική συγκέντρωση στο αρθρικό υγρό

InhibitoryDose₅₀: αναστολή φλεγμονής

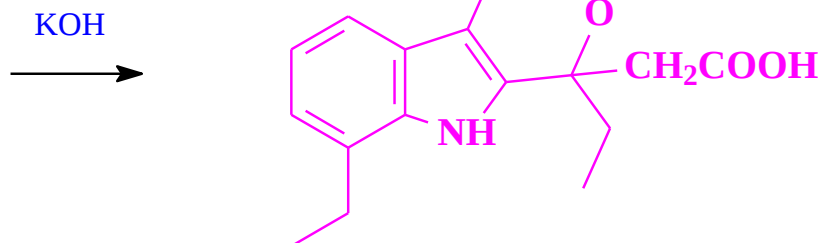
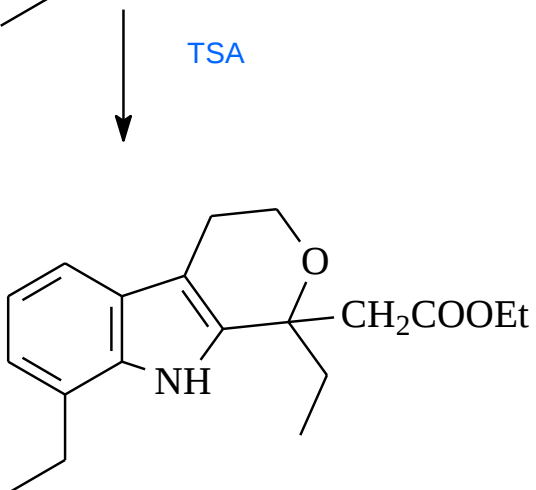
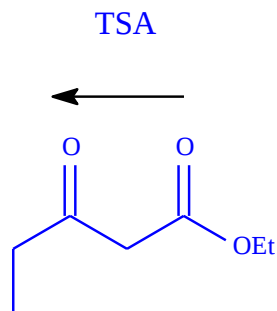
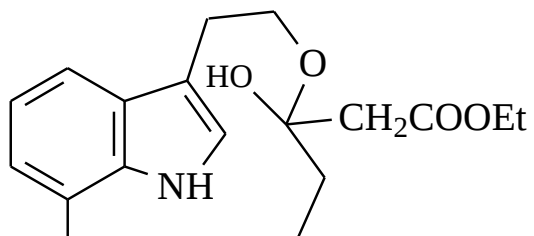
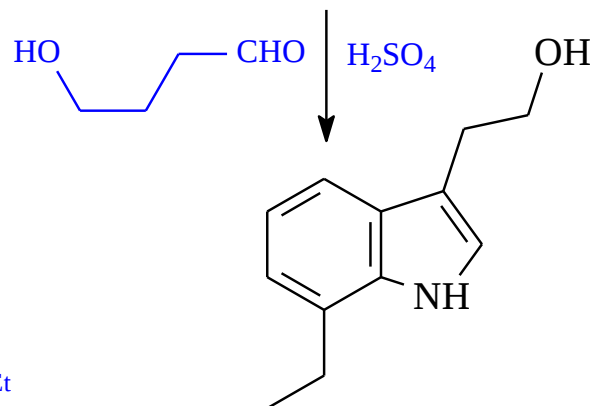
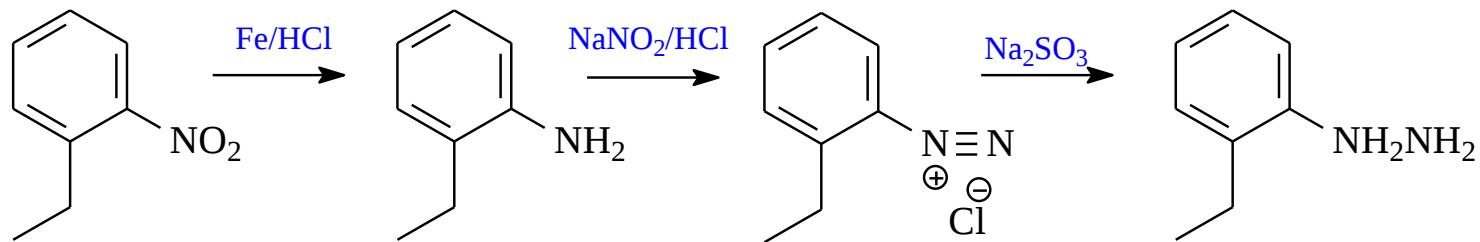
EffectiveDose₅₀: πρόκληση γαστρικού ερεθισμού

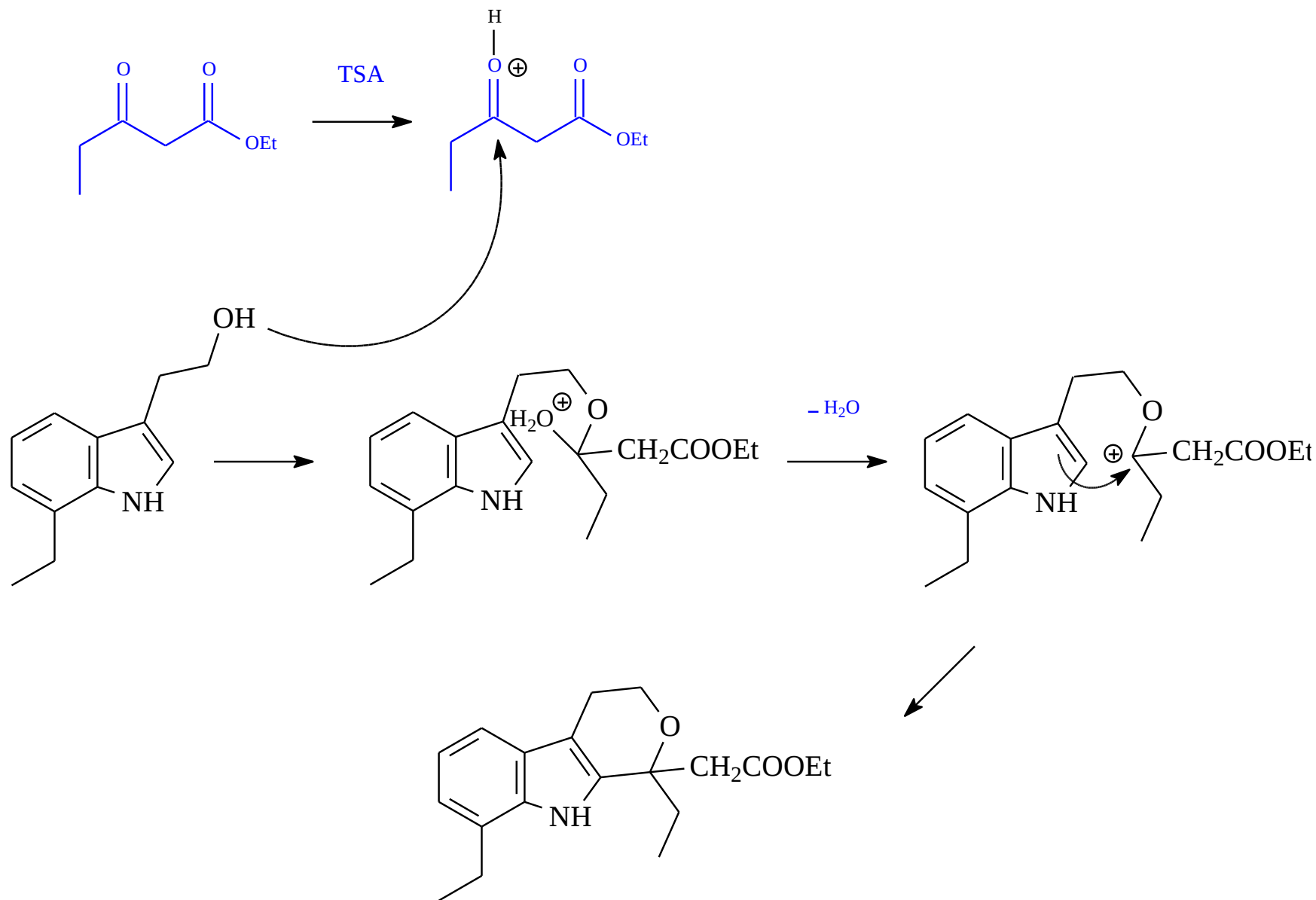


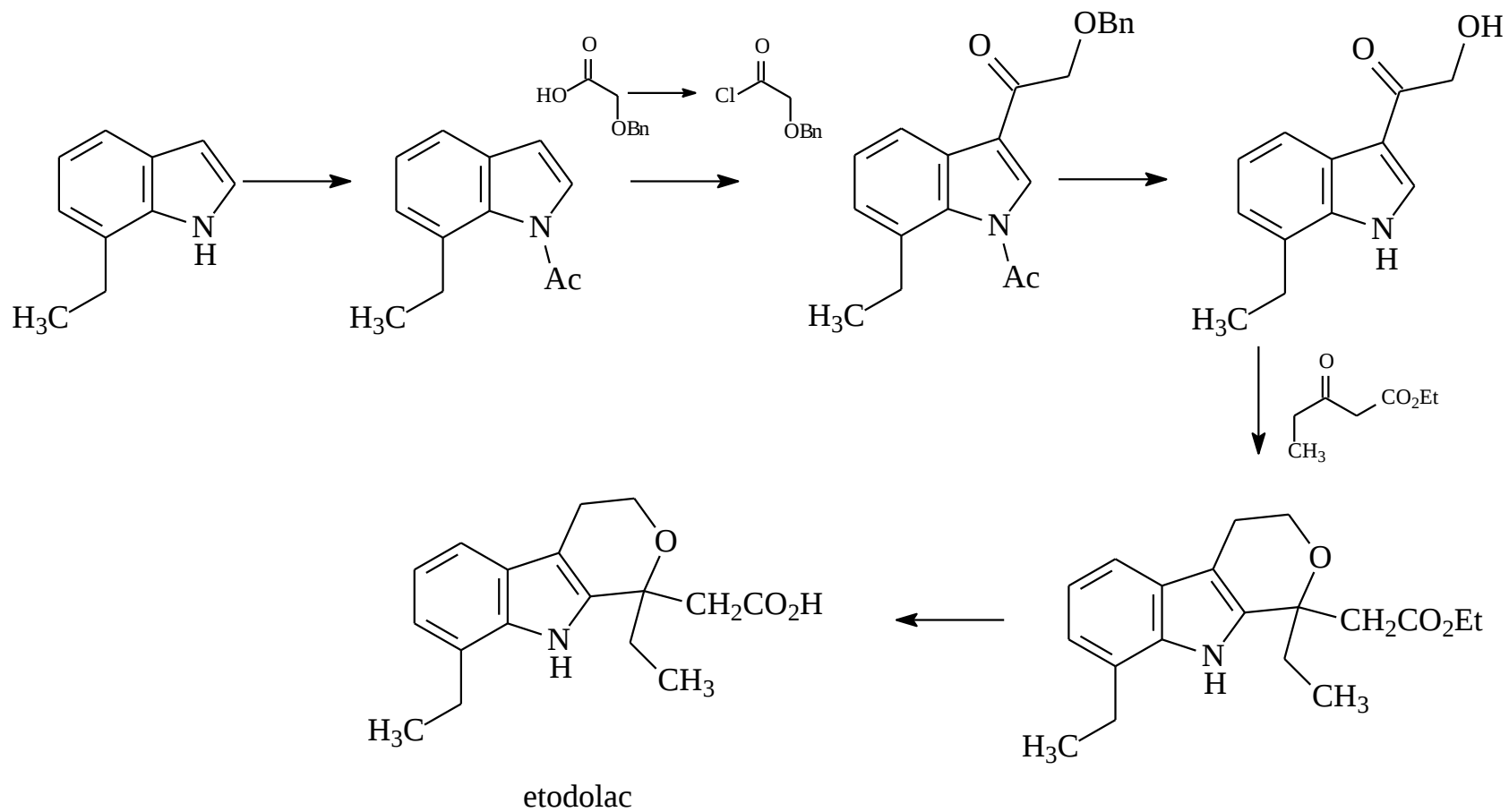


etodolac

(R,S) {2-(1,8-διαιθυλο-4,9-διϋδρο-3H-πυρανο[3,4-*b*]ινδολ-1-υλ} οξικό οξύ

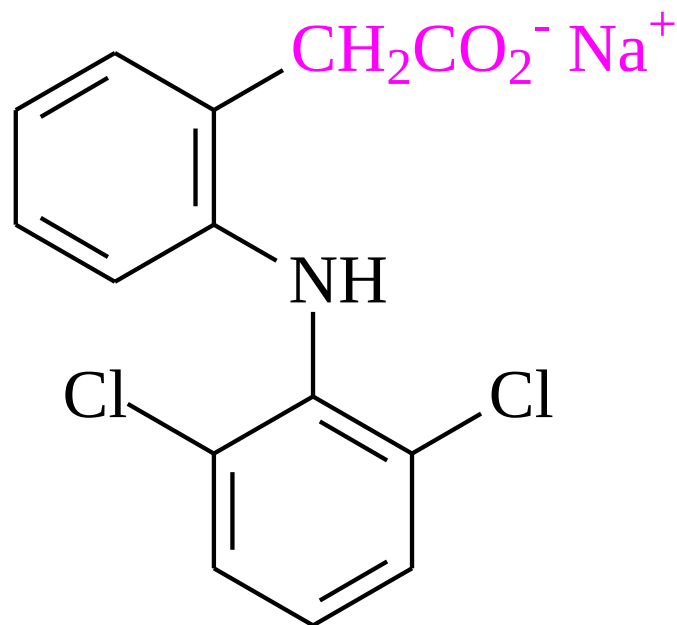
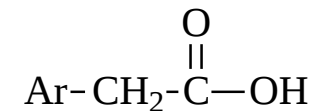






Εναλλακτική μέθοδος

Αρυλο & ετεροαρυλοξικά οξέα



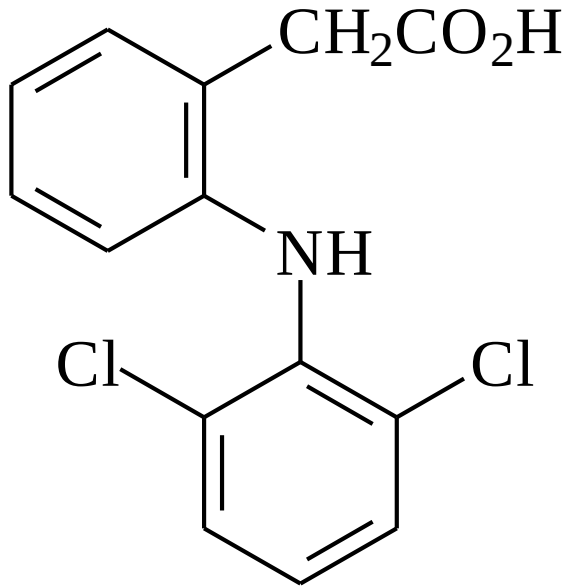
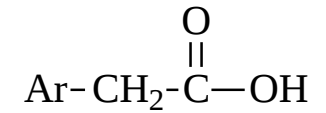
ppl: 1.5-2.5h
pKa= 4.0
ppb: 99.5%

diclofenac sodium

Ανώτερο ομόλογο ανθρανιλικού οξέος

Ισχυρότερο ως αντιφλεγμονώδες, αναλγητικό + αντιπυρετικό από indomethacin και aspirin.

Το ευρύτερα χρησιμοποιούμενο διεθνώς ΜΣΑΦ!!!

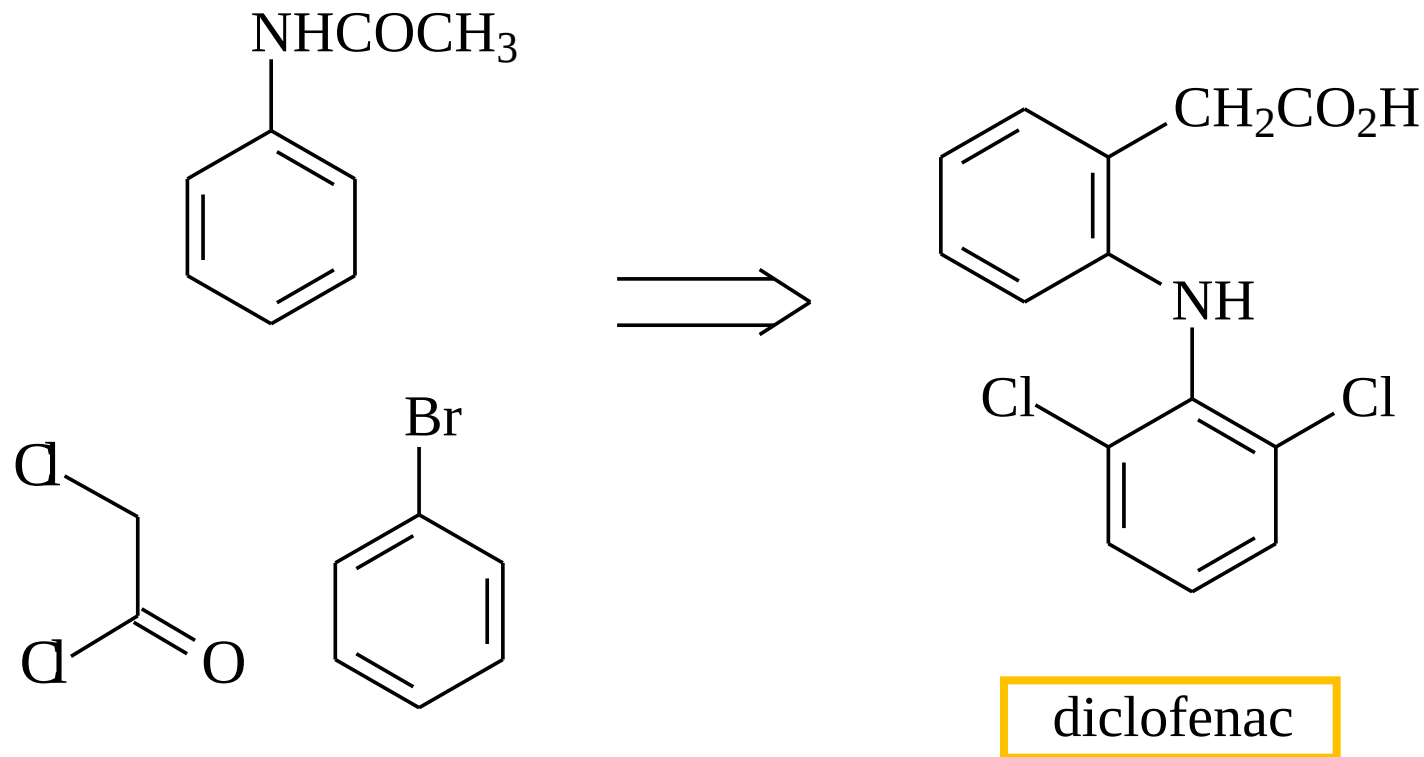
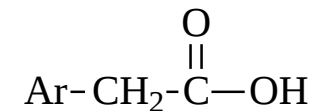


- Αναστολή κυκλικής οδού (COX) παραγωγής προσταγλανδινών/θρομβοξανίων
- Αναστολή γραμμικής οδού (LOX) παραγωγής λευκοτριενίων

Δεν στερείται ηπατοτοξικότητας – προτιμητέα η τοπική χορήγηση

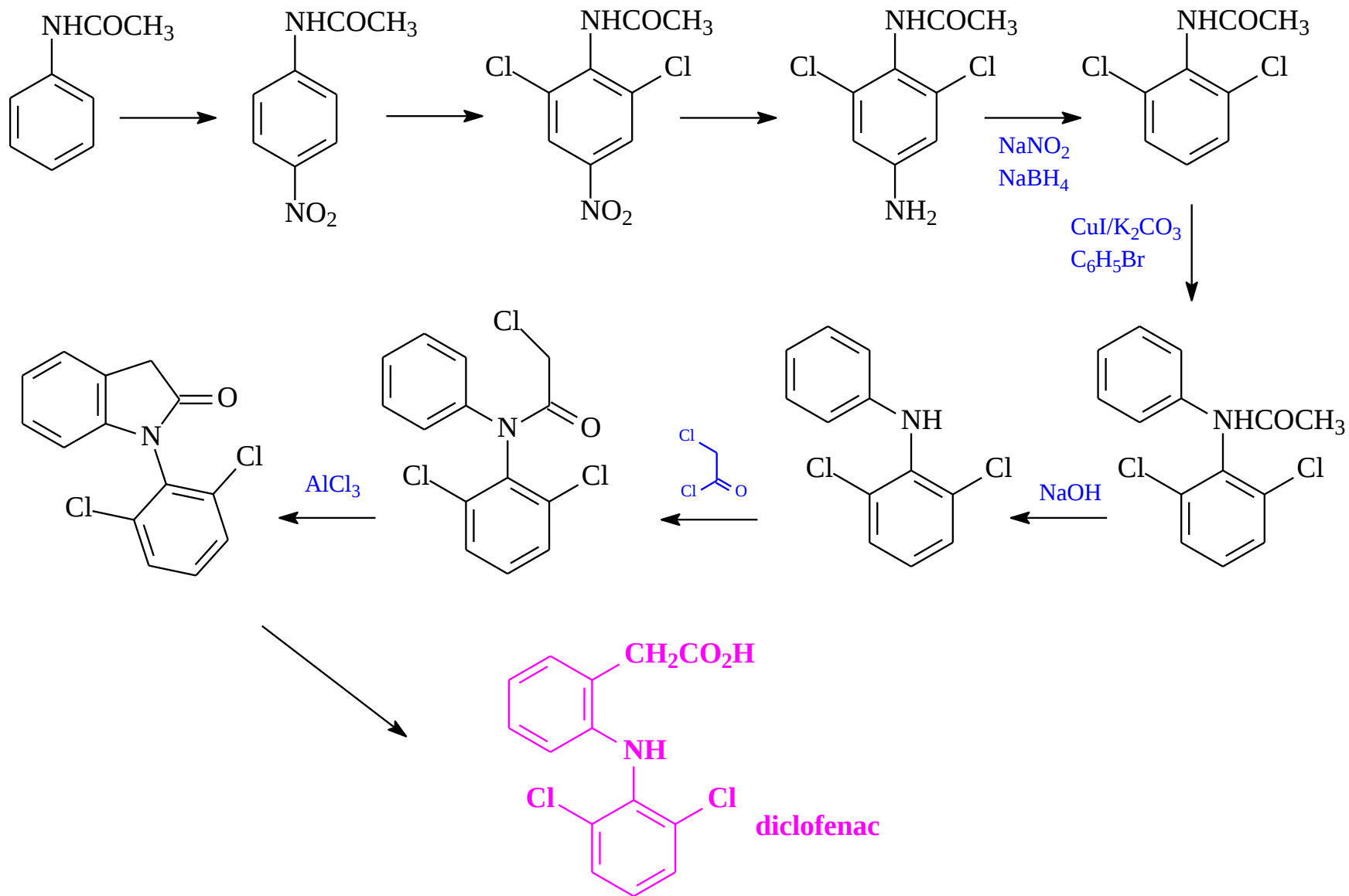
Οικολογικά προβλήματα





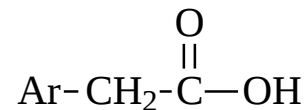
2-{2-(2,6-διχλωροφαινουλαμινο)φαινουλ}οξικό οξύ

2-(2,6-dichloranilino)phenylacetic acid

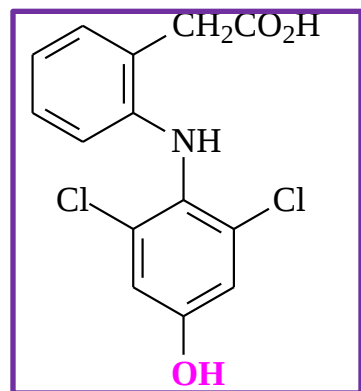


2-(2-(2,6-διχλωροφαινυλαμινο)φαινυλ)οξικό οξύ

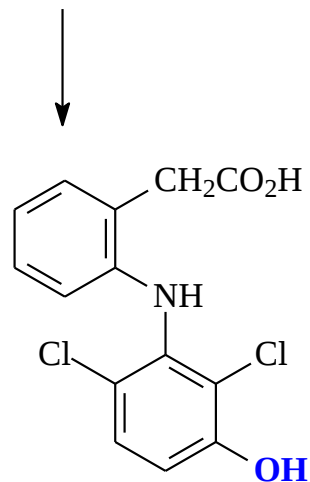
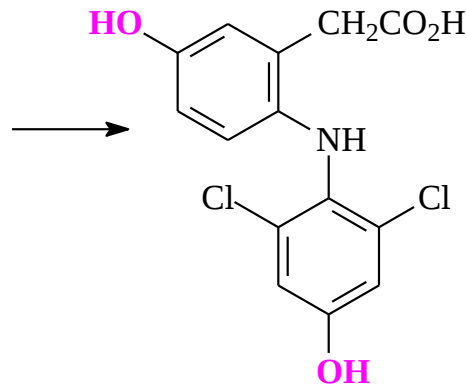
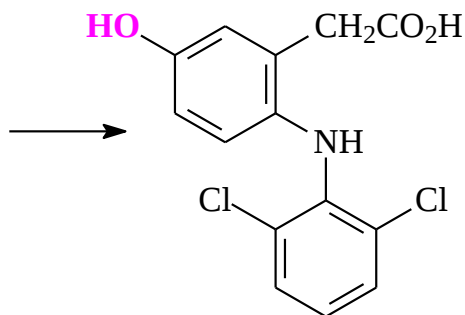
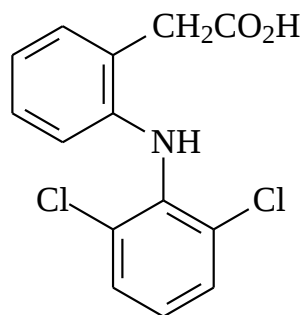
Αρυλο & ετεροαρυλοξικά οξέα



Δραστικός μεταβολίτης: διατηρεί σημαντικό ποσοστό δραστηριότητας



↑
M

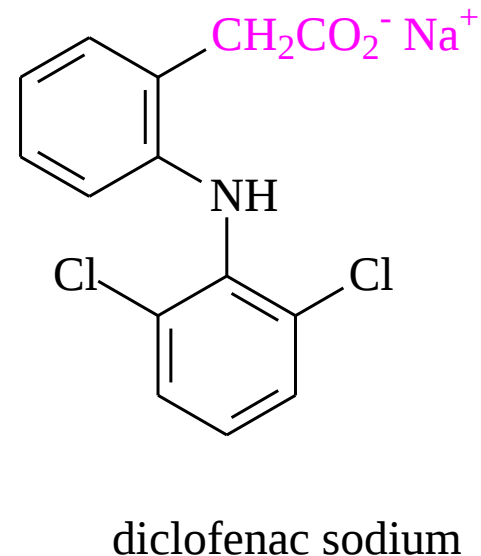
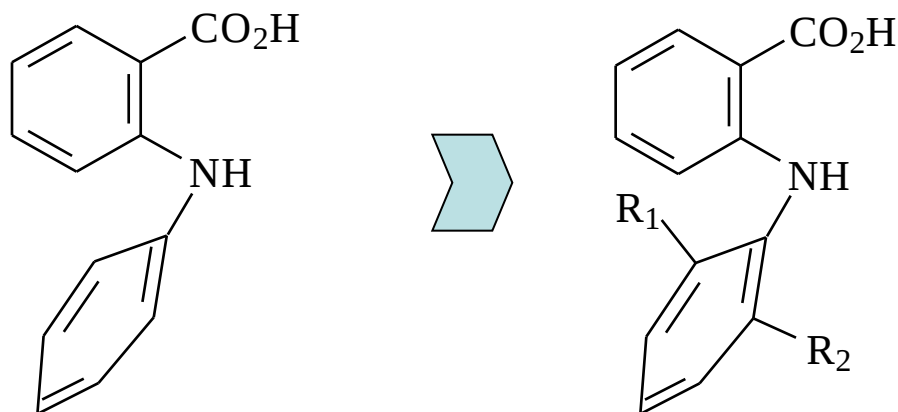


Σημαντική συγκέντρωση στο αρθρικό υγρό.

Χρησιμοποιείται στη θεραπεία ρευματοειδούς αρθρίτιδας, αγκυλωτικής σπονδυλίτιδας, οστεοαρθρίτιδας.

100-200 mg/ημέρα

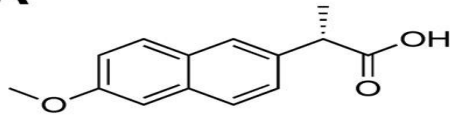
Μηχανισμός δράσης – ο ρόλος των χλωρίων
“twisted” αρωματικά συστήματα



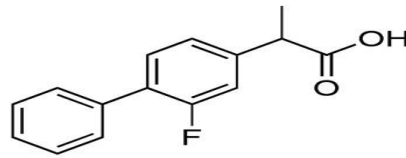
COX2 εκλεκτική αναστολή

Ανάλογη του celecoxib!!! – αν και είναι πιο ερεθιστικό για το γαστρεντερικό σύστημα.
Προσοχή στη μακροχρόνια χορήγηση σε καρδιαγγειακούς ασθενείς

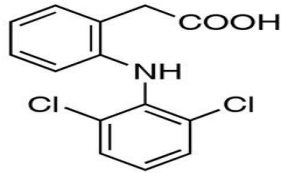
Πειράματα κατευθυνόμενων μεταλλάξεων: η δραστηριότητα του diclofenac δεν εξαρτάται από την αλληλεπίδραση του με την Arg-120.

A

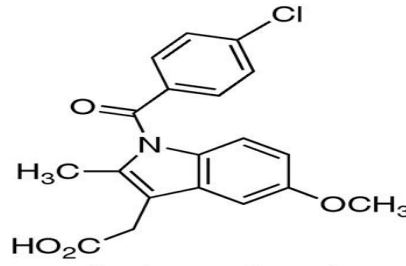
Naproxen



Flurbiprofen

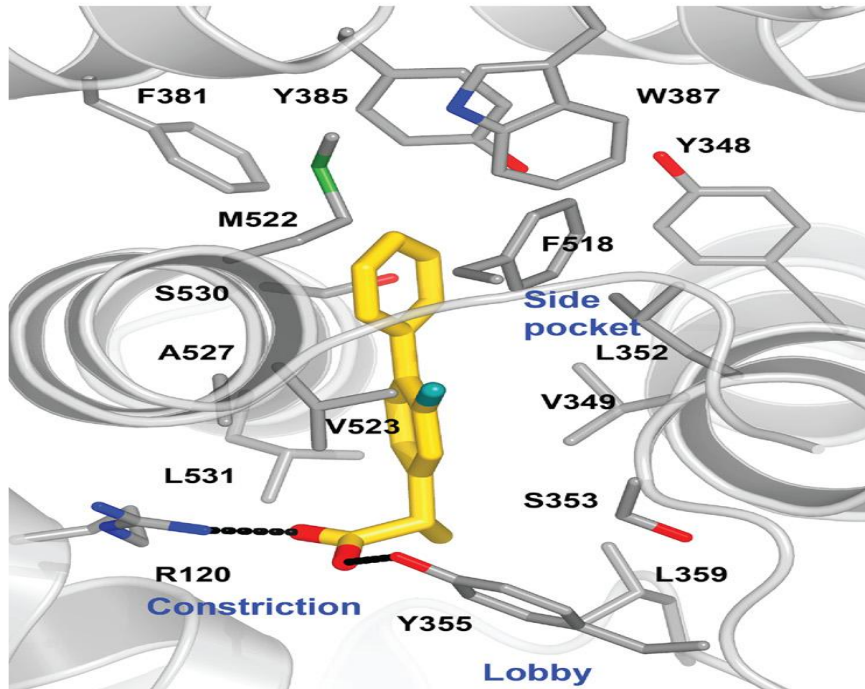
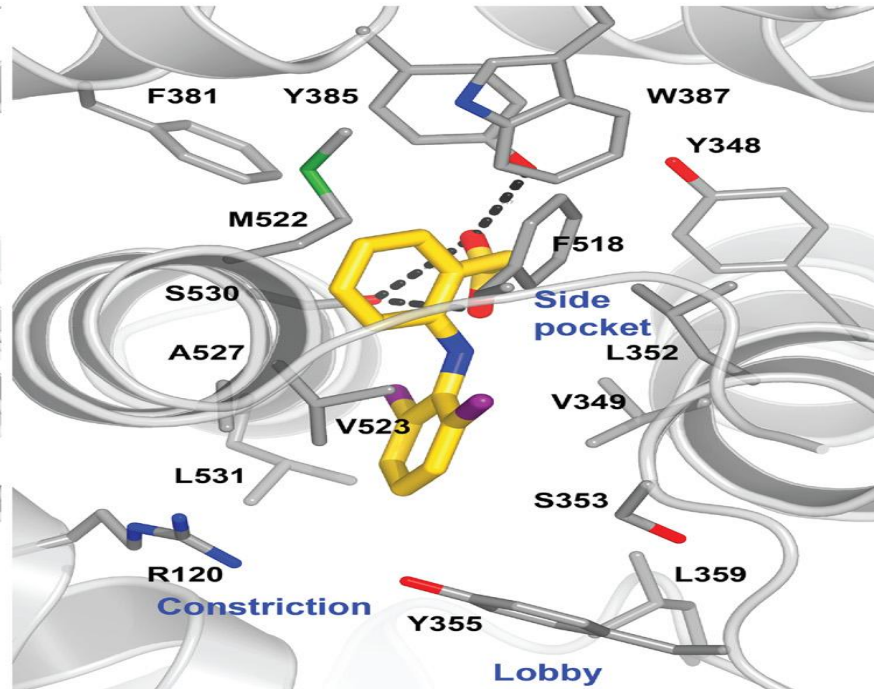


Diclofenac



Indomethacin

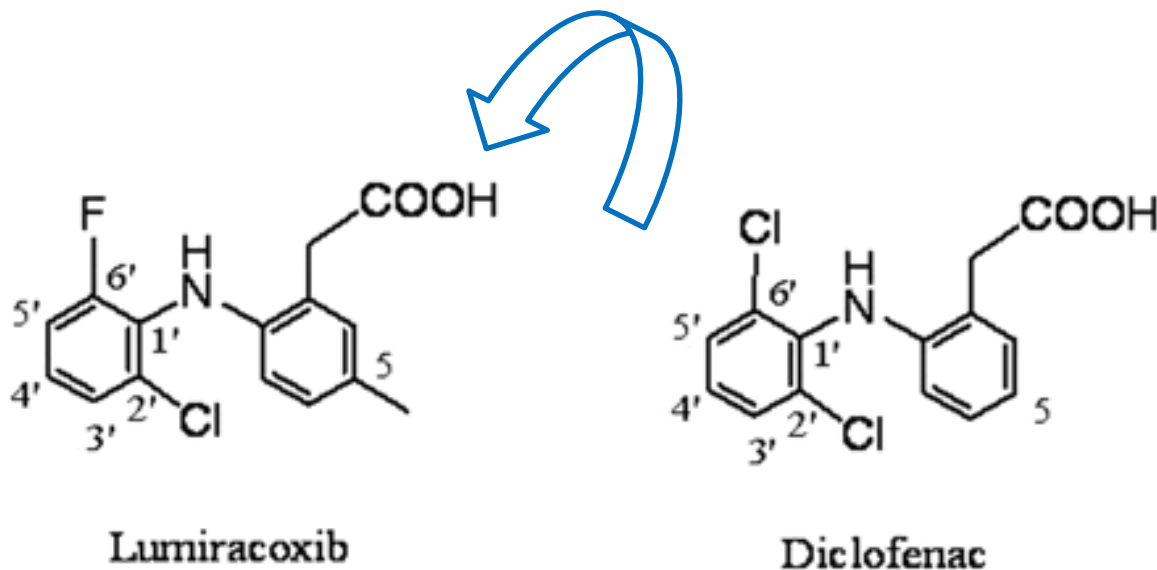
Τα αρυλοξικά και αρυλοπροπionικά οξέα μπορούν να συνδεθούν με δύο τρόπους στο ενεργό κέντρο των COX. Ο ενδομοριακός δΗ του diclofenac ευνοεί τη πρόσδεση του με το καρβοξύλιο να αναπτύσσει ισχυρούς δ.Η με το -OH της Tyr-385 και το OH- της Ser-530

B**C**

Αρυλο & ετεροαρυλοξικά οξέα

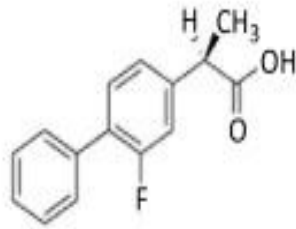
Πόσο σημαντικό είναι αυτό το
εύρημα?

Το **lumiracoxib**, δομικό ανάλογο του **diclofenac** είναι ο εκλεκτικότερος γνωστός
COX-2 αναστολέας

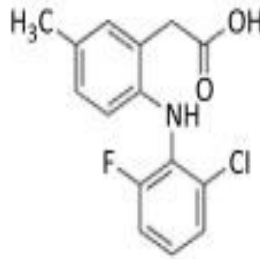


{2-[(2-χλωρο-6-φθοροφαινυλοφαινυλαμινο]-5-μεθυλοφαινυλ}οξικό οξύ

(A)



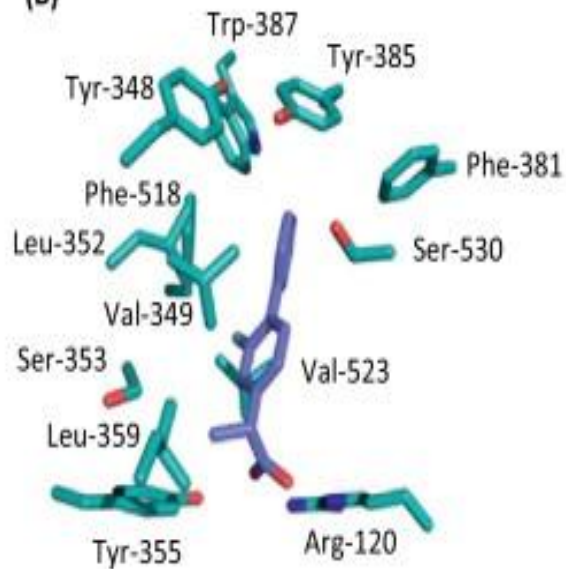
(R)-flurbiprofen



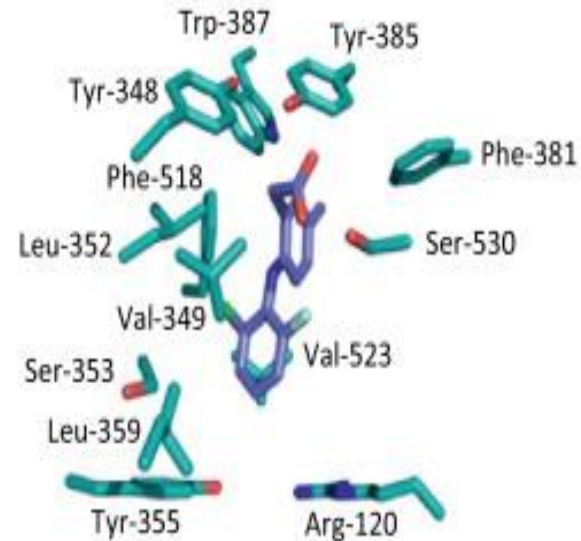
Lumiracoxib

Το lumiracoxib σχηματίζει δ.Η με Tyr-385 και Ser-530, δηλ. συνδέεται στο ενεργό κέντρο της COX-2 με «αντίστροφη διευθέτηση» από το (R)-flurbiprofen, που συνδέεται αλληλεπιδρά με Arg-120 και Tyr-355.

(B)



(C)

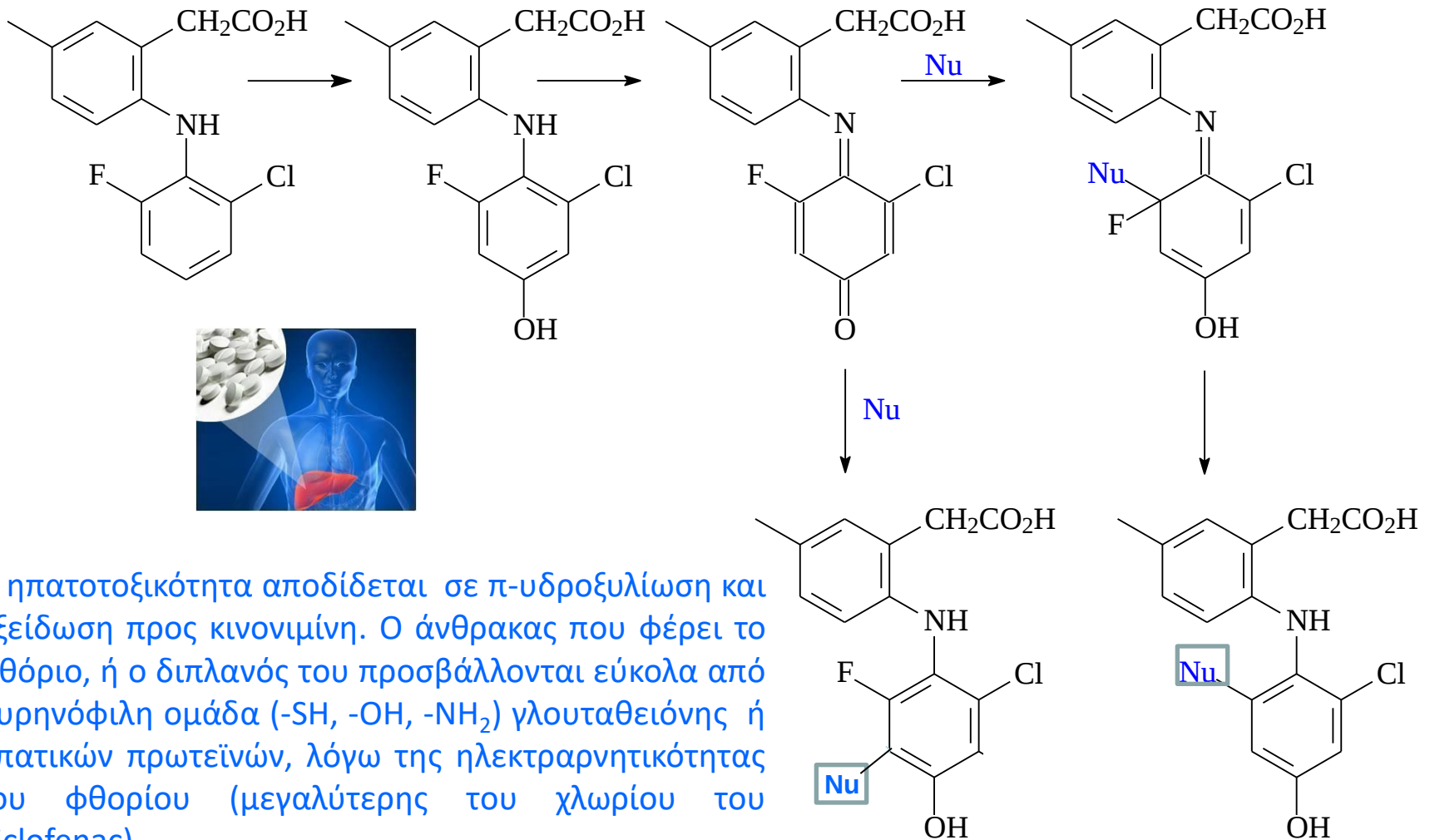


Η COX-2 εκλεκτικότητα του lumiracoxib αποδίδεται στη δυνατότητα περιστροφής μιας λευκίνης (Leu384), με αποτέλεσμα τη περαιτέρω διεύρυνση του ενεργού κέντρου της COX-2, προκειμένου να υποδεχθεί τη 3-μεθυλοφαινυλομάδα του lumiracoxib που αναπτύσσει λιπόφιλη αλληλεπίδραση με την ισοβουτυλομάδα της λευκίνης.

Στο μικρότερο και λιγότερο εύπλαστο ενεργό κέντρο της COX-1 η περιστροφή της λευκίνης δεν είναι δυνατή.

Πειράματα με μεταλλαγμένες COX-1 και COX-2 υποστηρίζουν αυτό το μοντέλο

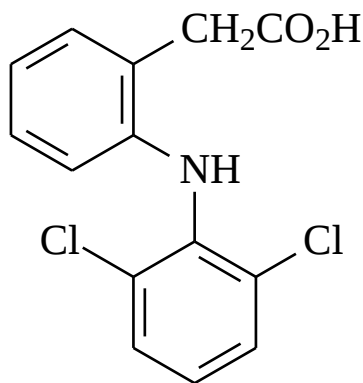
Το lumiracoxib αποσύρθηκε σε πολλές χώρες λόγω σοβαρής ηπατοτοξικότητας



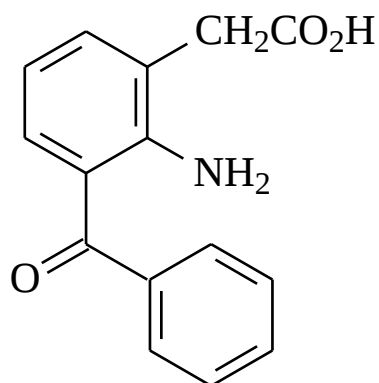
Η ηπατοτοξικότητα αποδίδεται σε π-υδροξυλίωση και οξείδωση προς κινονιμίνη. Ο άνθρακας που φέρει το φθόριο, ή ο διπλανός του προσβάλλονται εύκολα από πυρηνόφιλη ομάδα (-SH, -OH, -NH₂) γλουταθειόνης ή ηπατικών πρωτεϊνών, λόγω της ηλεκτραρνητικότητας του φθορίου (μεγαλύτερης του χλωρίου του diclofenac).

ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΗΠΑΤΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ diclofenac και lumiracoxib

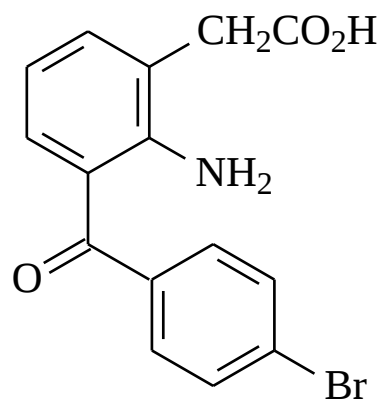
Αρυλο & ετεροαρυλοξικά οξέα



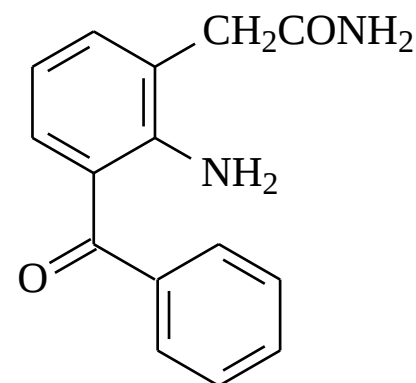
diclofenac



amfenac



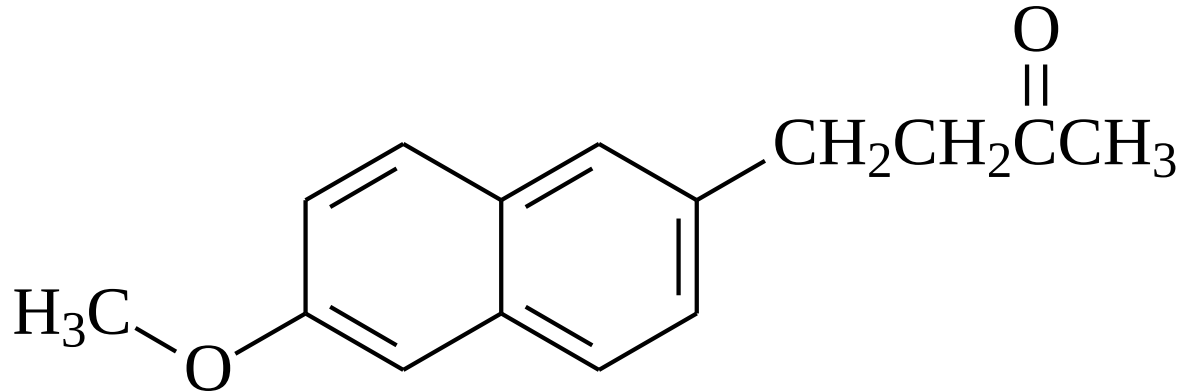
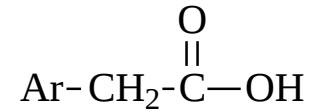
bromfenac



nepafenac

2-αμινοφαινυλοξικά οξέα, με δομική αναλογία προς το ανθρανιλικό οξύ, απαντώνται συχνά σε κολλύρια για τη θεραπεία του πόνου και της φλεγμονής που σχετίζεται με τη χειρουργική επέμβαση καταρράκτη. **Το nepafenac λειτουργεί ως λιγότερο ερεθιστικό προφάρμακο του amfenac.**

Αύξηση της λιποφιλίας – εφαρμογή προφαρμάκου



nabumetone

Αντιφλεγμονώδες χωρίς όξινη ομάδα

Είναι **προφάρμακο, δεν ερεθίζει σημαντικά το γ/ε.**

Εικόνα ανάλογη με τους COX 2 εκλεκτικούς αναστολείς.

Αντιμετώπιση της οξείας & χρόνιας οστεοαρθρίτιδας
& ρευματοειδούς αρθρίτιδας (1-2 g/ημέρα)

ΜΣΑΦ (οργανικά οξέα)

Πρωτογενής προσβολή

Δευτερογενής προσβολή

Διπλή προσβολή

etodolac: $ID_{50}/ED_{50} = 1/10$

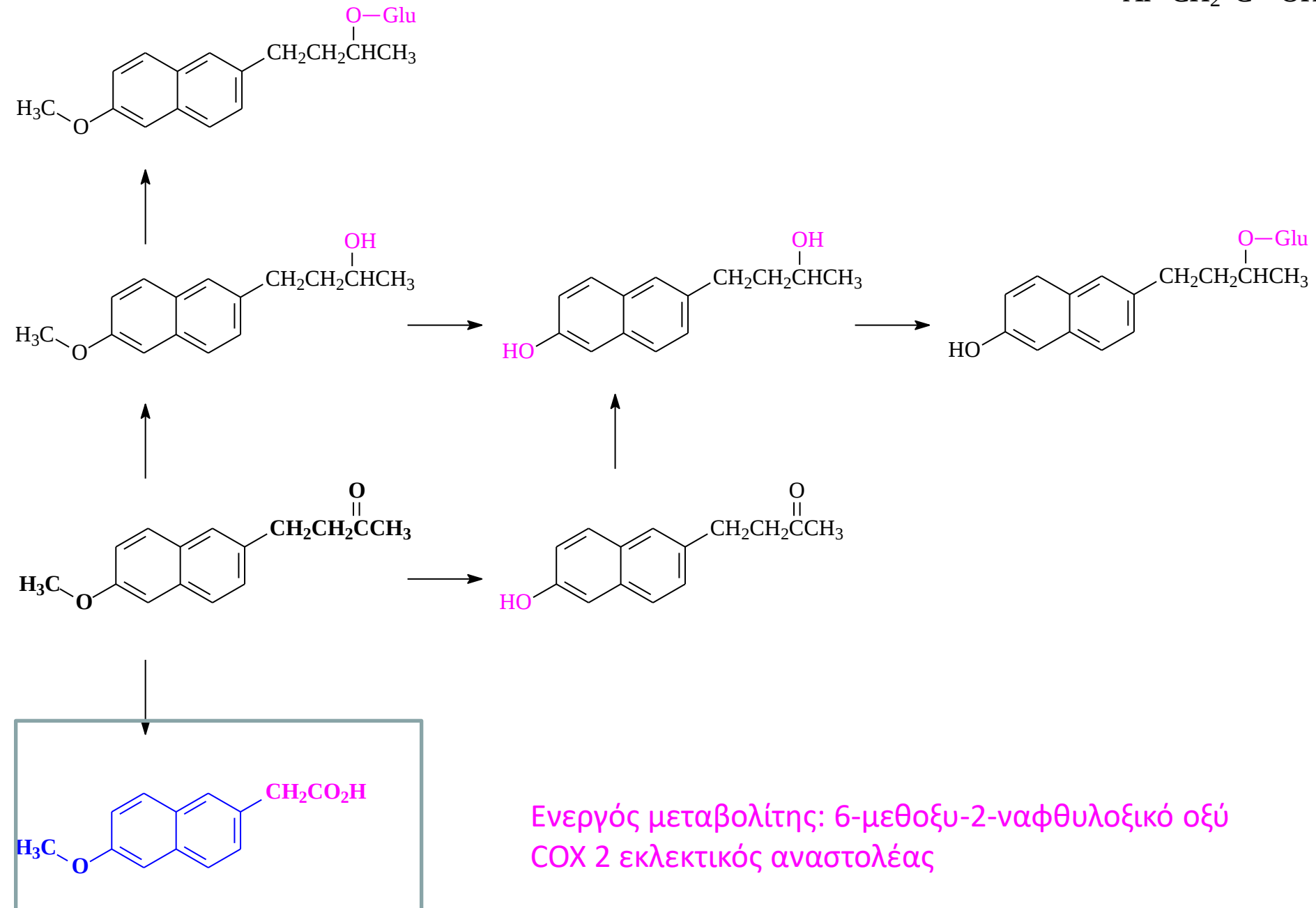
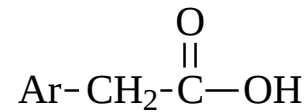
aspirin, naproxen, sulindac,
indomethacin: $ID_{50}/ED_{50} = 1/4$

Nabumetone: $ID_{50}/ED_{50} = 1/21$

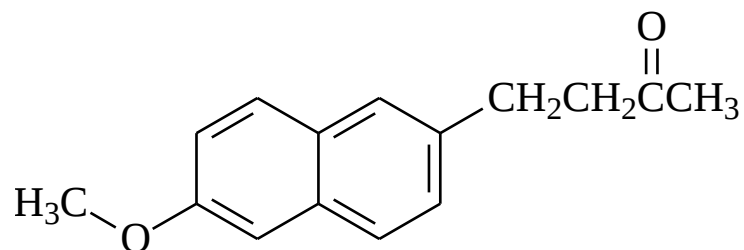
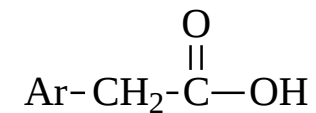
InhibitoryDose₅₀: αναστολή φλεγμονής
EffectiveDose₅₀: πρόκληση γαστρικού
ερεθισμού

Γαστρική βλάβη

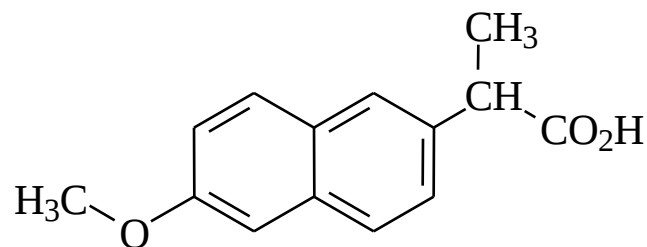
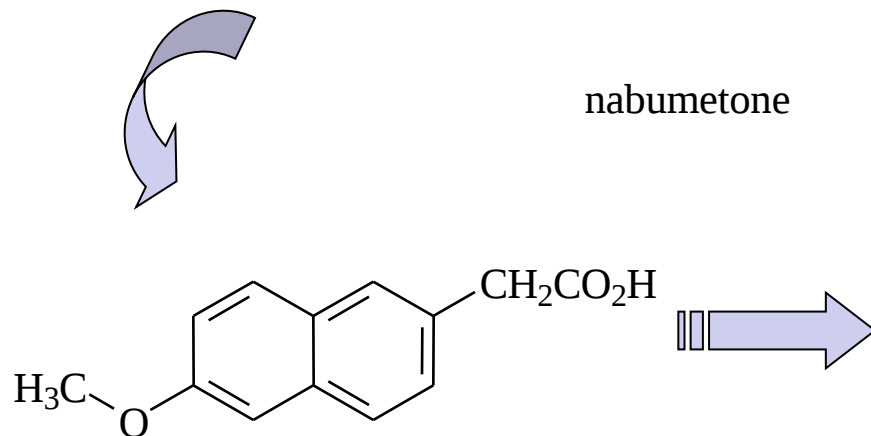
Αρυλο & ετεοαρυλοξικά οξέα



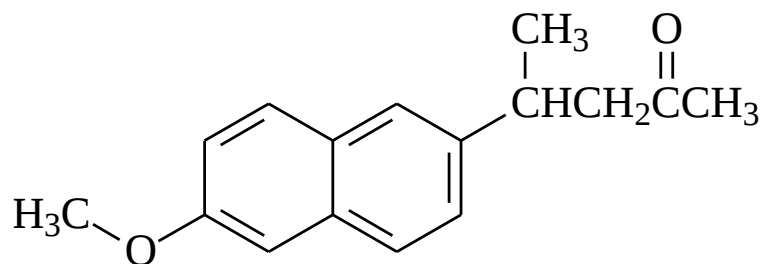
Αρυλο & ετεροαρυλοξικά οξέα



nabumetone

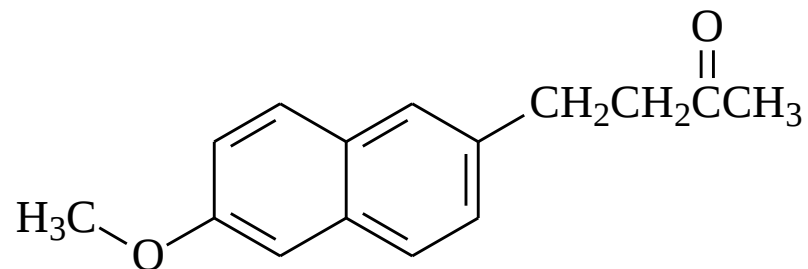
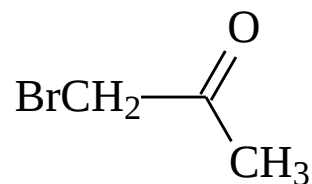
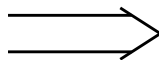
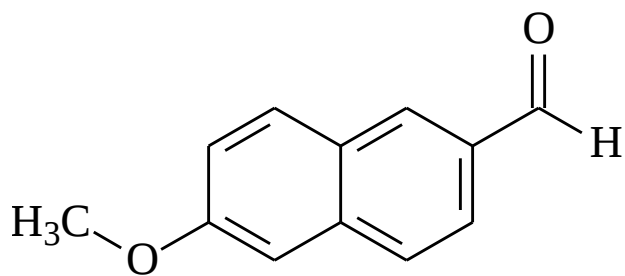
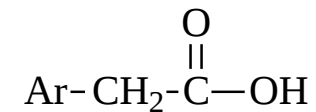


naproxen



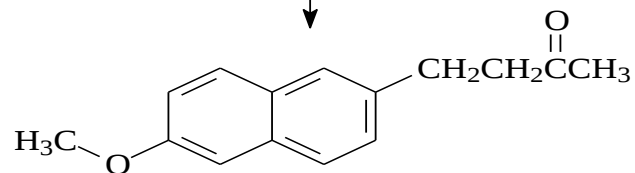
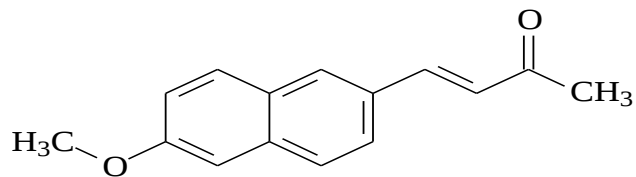
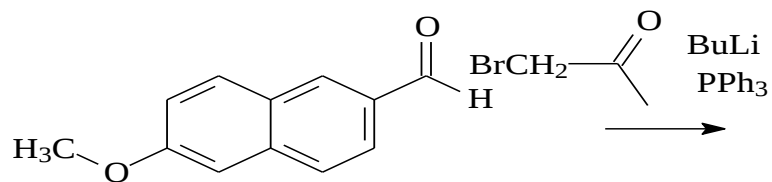
αδρανές

Αρυλο & ετεροαρυλοξικά οξέα

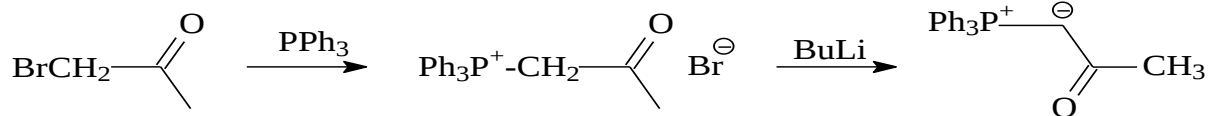


nabumetone

4-(6-μεθοξυναφθαλεν-2-υλο)-2-βουτανόνη



nabumetone



4-(6-μεθοξυναφθαλεν-2-υλο)-2-βουτανόνη

