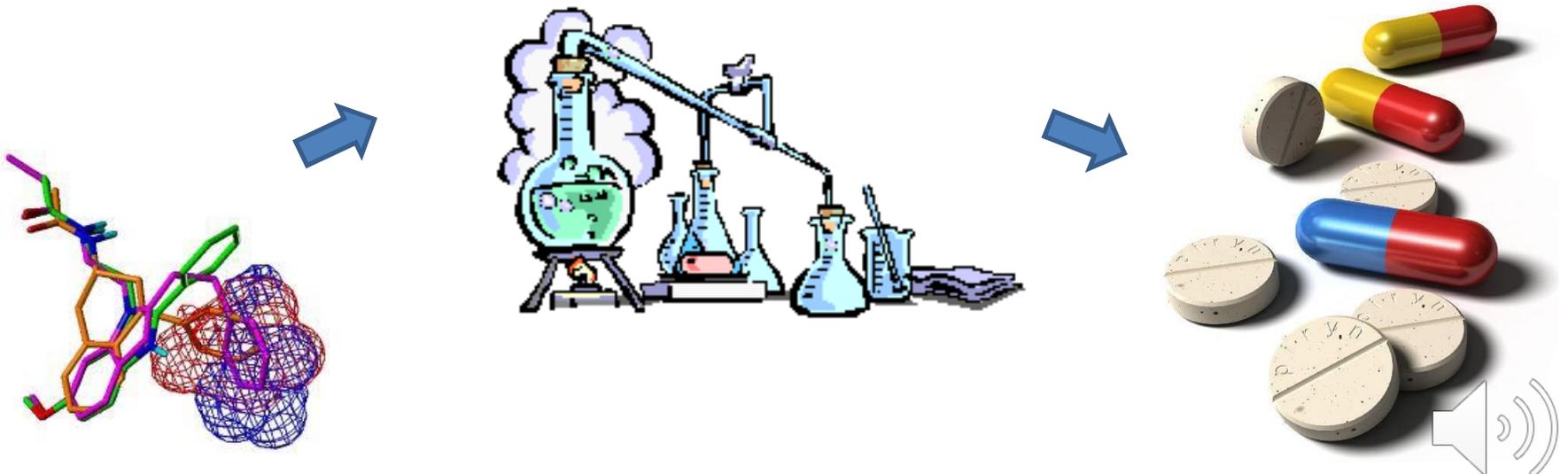


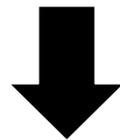
# Ricerca e sviluppo del farmaco e aspetti regolatori



# Ricerca per i nuovi farmaci

# Origine dei nuovi farmaci

- ✓ Scegliere la malattia da trattare!
- ✓ Scegliere il bersaglio molecolare (target)
- ✓ Identificare il saggio biologico opportuno
- ✓ Identificazione del prototipo
- ✓ Isolare e purificare il prototipo
- ✓ Determinare la struttura del prototipo



Lead compound

# Origine dei nuovi farmaci

- ✓ Scelta del bersaglio (target).

Identificazione del bersaglio: ad esempio recettore, enzima o acido nucleico.

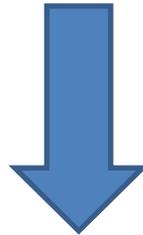


Agonisti ed antagonisti  
Inibitori

# Origine dei nuovi farmaci

## ✓ Interazioni farmaco-recettore.

Definiamo «recettore» ovvero qualunque molecola biologica con cui il farmaco interagisce. Tale interazione è responsabile dell'effetto finale (farmacologico) del farmaco.



Farmacodinamica

# Origine dei nuovi farmaci

## ✓ Farmacodinamica



Le macromolecole biologiche bersaglio dei farmaci sono principalmente proteine, di cinque tipi:

- Recettori classici di sostanze endogene
- Canali ionici
- Enzimi
- Trasportatori
- Proteine strutturali

# Origine dei nuovi farmaci

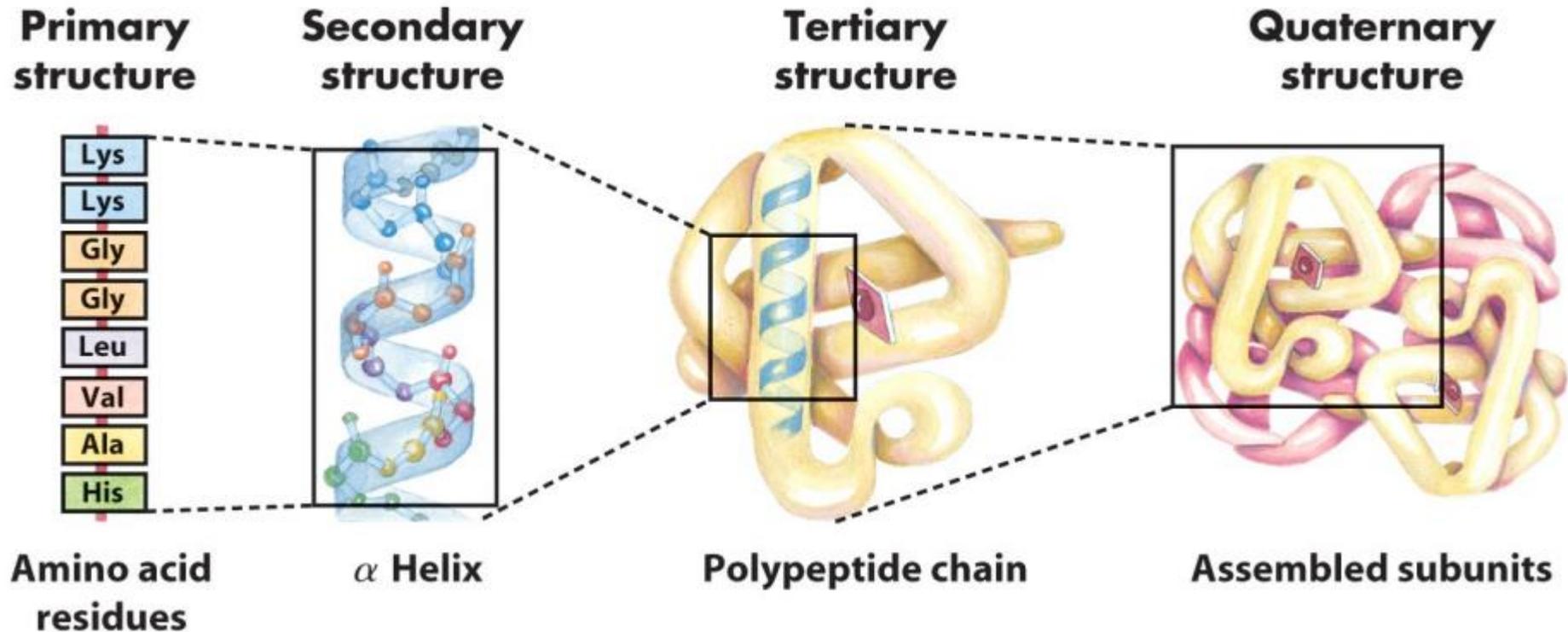
✓ Proteine: struttura e funzione.

Sono delle grandi molecole, formate dall'unione di molecole più piccole, gli **aminoacidi**, uniti tra loro attraverso **legami peptidici**. Una proteina può essere costituita da poche decine o da centinaia di aminoacidi.

- I. Struttura primaria
- II. Struttura secondaria
- III. Struttura terziaria
- IV. Struttura quaternaria.

# Origine dei nuovi farmaci

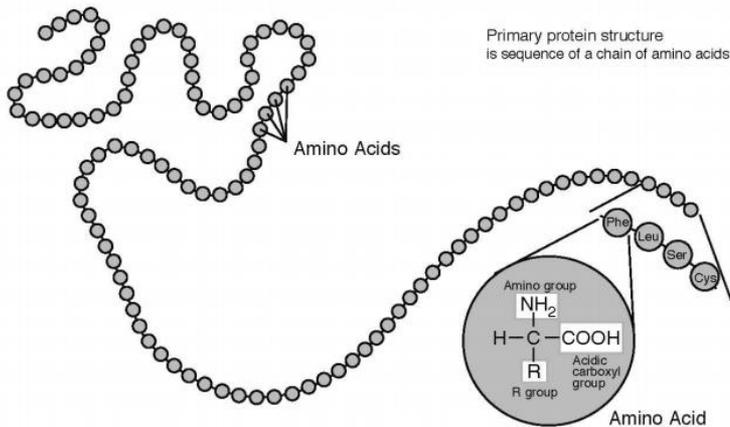
✓ Proteine: struttura e funzione.



# Origine dei nuovi farmaci

✓ Proteine: struttura e funzione.

**Struttura Primaria:** riflette l'ordine in cui gli aa di cui la proteina è composta sono legati assieme mediante legami peptidici.

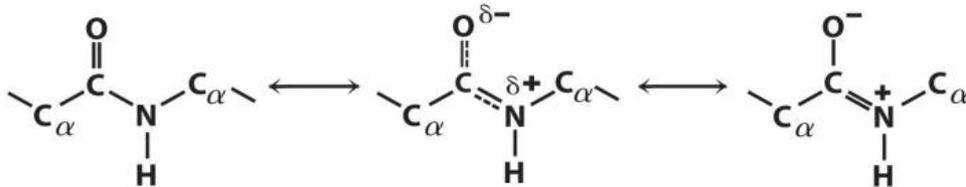


Amminoacido	Endogeni		Amminoacido	Essenziali	
	Codice			Codice	
	a 3 lettere	ad 1 lettera		a 3 lettere	ad 1 lettera
Acido aspartico	Asp	D	Fenilalanina	Phe	F
Acido glutammico	Glu	E	Isoleucina	Ile	I
Alanina	Ala	A	Istidina	His	H
Arginina	Arg	R	Leucina	Leu	L
Asparagina	Asn	N	Lisina	Lys	K
Cisteina	Cys	C	Metionina	Met	M
Glicina	Gly	G	Treonina	Thr	T
Glutammina	Gln	Q	Triptofano	Trp	W
Prolina	Pro	P	Valina	Val	V
Serina	Ser	S			
Tirosina	Tyr	Y			

# Origine dei nuovi farmaci

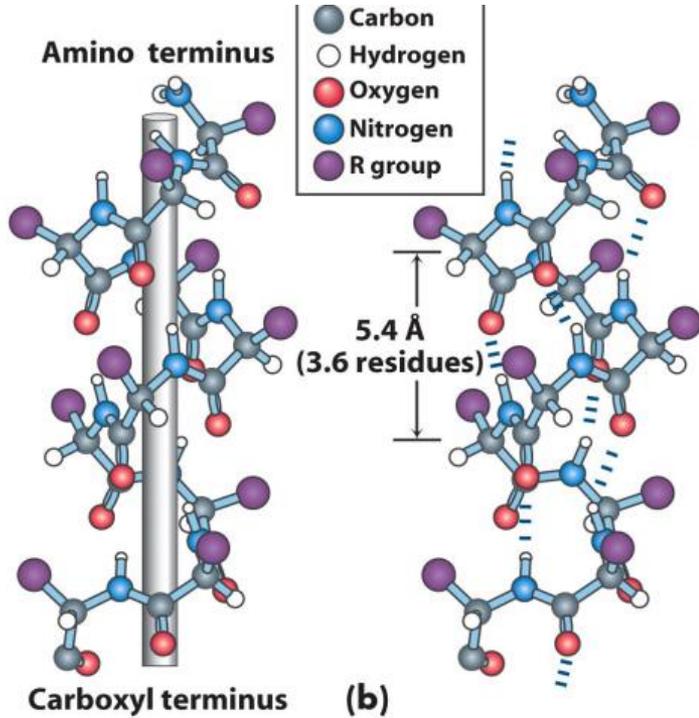
✓ Proteine: struttura e funzione.

**Struttura Secondaria:** consiste in regioni di arrangiamento ordinato delle catene laterali dei residui aa.



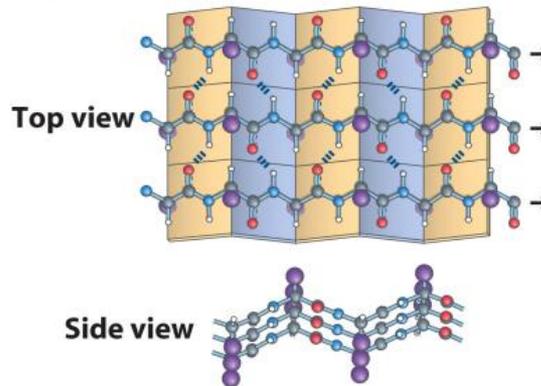
- $\alpha$ -ELICA
- STRUTTURA  $\beta$  A FOGLIETTO PIEGHETTATO

- $\alpha$ -ELICA



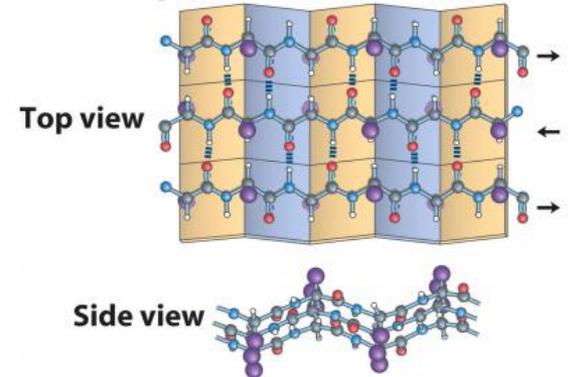
- STRUTTURA  $\beta$  A FOGLIETTO PIEGHETTATO

**(b) Parallel**



il legame tra -NH e -C=O decorre nella stessa direzione

**(a) Antiparallelo**



il legame tra -NH e -C=O decorre in direzioni opposte

# Origine dei nuovi farmaci

✓ Proteine: struttura e funzione.

**Struttura terziaria:** definisce la forma tridimensionale. Proteine strutturali hanno generalmente una forma ben ordinata, mentre proteine globulari, quali enzimi e recettori, si arrangiano in forme complesse. La struttura tridimensionale di enzimi e recettori è cruciale per il loro funzionamento ed anche per le eventuali interazioni con farmaci e/o modulatori.

La struttura terziaria di una proteina è quella che, tra le numerosissime possibili, ha il minor contenuto energetico che corrisponde alla massima stabilità della proteina

# Origine dei nuovi farmaci

✓ Proteine: struttura e funzione.

La struttura terziaria è stabilizzata da legami tra catene laterali di residui AA che si trovano spazialmente vicini

**LEGAME IONICO:** tra gruppi che portano una carica netta positiva (residui ionizzati di lisina, arginina, istidina e gruppo  $\text{NH}_2$  terminale) e gruppi che portano una carica netta negativa (residui ionizzati di a.glutammico, a.aspartico, e gruppo  $\text{COOH}$  terminale)

**LEGAME H:** tra gruppi donatori di H e gruppi accettori di H presenti nelle catene laterali. La capacità di formare legami H può dipendere dallo stato di ionizzazione del gruppo e quindi dal pH

**LEGAME IDROFOBICO:** tendenza delle catene laterali non polari ad unirsi tra loro in modo da offrire la minore superficie al solvente acquoso.

# Origine dei nuovi farmaci

✓ Proteine: struttura e funzione.

La struttura terziaria è stabilizzata da legami tra catene laterali di residui aa che si trovano spazialmente vicini

**LEGAMI CON IONI METALLICI:** in alcune proteine contenenti ioni metallici come  $Zn^{++}$ ,  $Cu^{++}$ ,  $Fe^{++}$ , i legami coordinativi che questi ioni formano con catene laterali di aa possono avere un ruolo importante nel mantenimento della struttura terziaria

**PONTE S-S:** legame covalente. Importante nella stabilizzazione della struttura terziaria. Si forma quando, dopo che la proteina ha assunto la struttura terziaria, due gruppi  $-SH$  vengono a trovarsi spazialmente vicini e si ossidano. La quantità di ponti S-S che si possono formare in una proteina dipende dal numero di residui di cisteina presenti e dalla loro disposizione spaziale.

# Origine dei nuovi farmaci

✓ Proteine: struttura e funzione.

**Struttura quaternaria:** Stabilisce il modo in cui due o più catene polipeptidiche si associano tramite interazioni non covalenti. La struttura che ne risulta è spesso detta OLIGOMERO e le catene polipeptidiche costituenti sono dette MONOMERI o PROTOMERI o SUBUNITA'. I monomeri di una proteina oligomerica possono avere struttura primaria, secondaria e terziaria identiche o completamente diverse

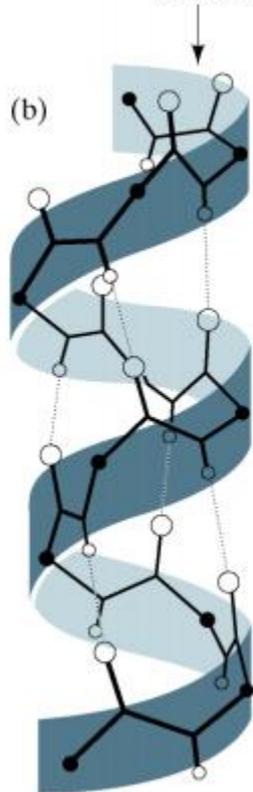
Il numero e il tipo di catene è programmato e definito

- le subunità sono unite mediante legami H, ionici, idrofobici
- i rapporti spaziali tra le subunità sono fissi
- la geometria della molecola intera è definita - l'unione delle subunità può permettere l'insorgere di proprietà non possedute dai singoli monomeri
- l'unione o la separazione delle subunità può mediare la regolazione di alcuni processi cellulari

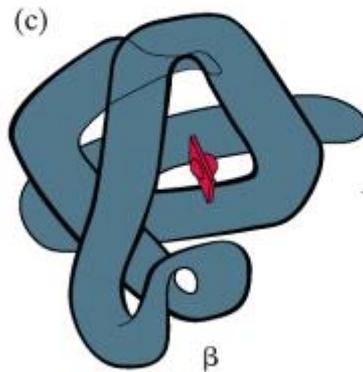
# Origine dei nuovi farmaci

✓ Proteine: struttura e funzione.

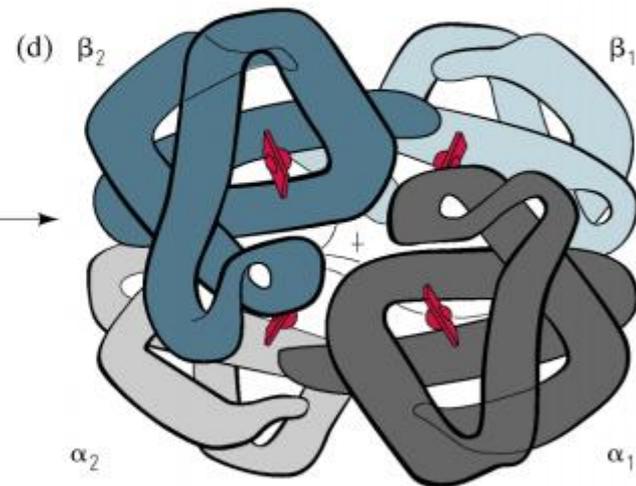
(a) - Lys - Ala - His - Gly - Lys - Lys - Val - Leu - Gly - Ala -  
Struttura primaria (sequenza degli amminoacidi di una catena polipeptidica)



Struttura secondaria  
(elica)



Struttura terziaria:  
una catena proteica completa  
(catena  $\beta$  dell'emoglobina)



Struttura quaternaria:  
le quattro catene separate  
dell'emoglobina assemblate  
in un'unica proteina oligomerica

©  
IBUANG  
GEIS

# Origine dei nuovi farmaci

✓ Proteine: come bersagli per farmaci.

**Proteine strutturali:** non sono bersagli di farmaci. Tubulina è un importante eccezione.

**Proteine di trasporto:** presenti nella membrana cellulare agiscono trasportando nutrienti, molecole segnale e basi di acidi nucleici nonché neurotrasmettitori.

**Enzimi e recettori:** sono i principali bersagli macromolecolari.



# Origine dei nuovi farmaci

## ✓ Enzimi come bersagli di farmaci.

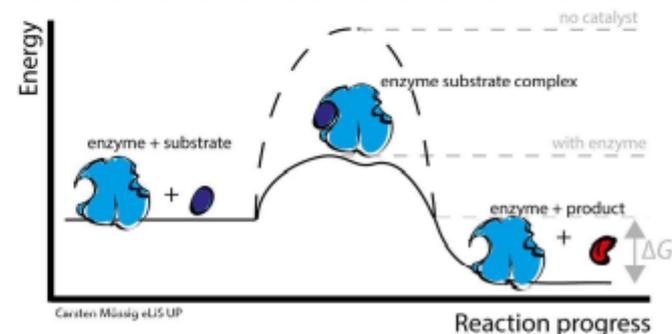
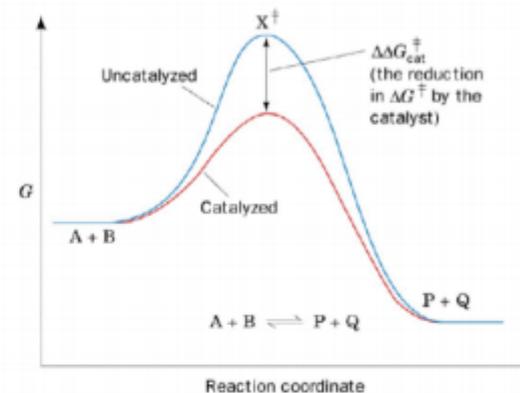
- Gli enzimi sono macromolecole che catalizzano reazioni chimiche nell'ambito di diversi processi biologici
- Pathway biosintetici sono ampiamente dipendenti dal corretto funzionamento degli enzimi
- La variazione dell'attività enzimatica influenza profondamente un processo biologico
- Per tale motivo, gli enzimi rappresentano comuni target nel processo di drug-discovery
- L'effetto catalitico di un enzima su una reazione chimica può essere valutato precisamente tramite studi di cinetica enzimatica
- Allo stesso modo, è possibile valutare il meccanismo di inibizione e l'efficienza di un farmaco nel blocco dell'enzima

# Origine dei nuovi farmaci

- ✓ Enzimi come bersagli di farmaci.

## Caratteristiche degli enzimi

- Gli enzimi sono catalizzatori solitamente di natura proteica dunque come tali presentano le seguenti caratteristiche:
- Incrementano la velocità di una reazione chimica
- Non vengono consumati durante il processo
- Favoriscono la reazione in entrambi i versi alterando il meccanismo di reazione e/o riducendo l'energia di attivazione degli step chiave

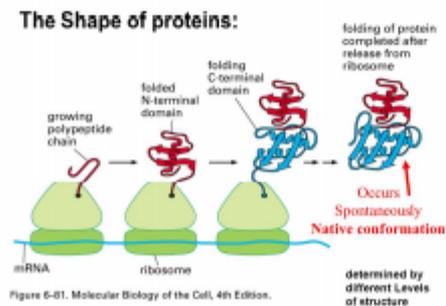


# Origine dei nuovi farmaci

- ✓ Enzimi come bersagli di farmaci.

## Conformazione nativa

- La conformazione nativa o attiva di una proteina è la conformazione che essa tende ad assumere affinché risulti cataliticamente attiva
- La denaturazione proteica implica la perdita della conformazione nativa ed il mancato funzionamento dell'enzima
- I ripiegamenti della proteina fanno sì che aa notevolmente distanziati da diversi residui possano ritrovarsi in prossimità nella conformazione nativa

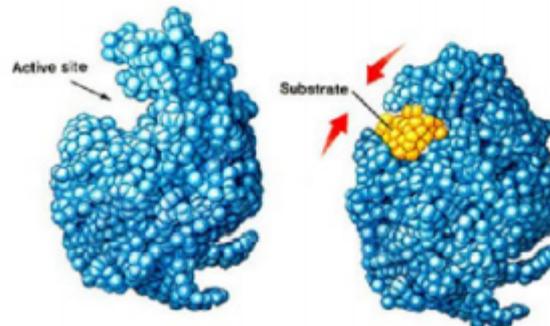


# Origine dei nuovi farmaci

- ✓ **Enzimi come bersagli di farmaci.**

## Sito attivo

- Il sito attivo è una cavità o una tasca della struttura terziaria dell'enzima dove si lega il substrato e dunque avviene la reazione chimica
- Il legame del substrato all'enzima è favorito da interazioni intermolecolari che si instaurano tra i gruppi funzionali del substrato e quelli presenti nella catena laterale dei residui amminoacidici costituenti l'enzima

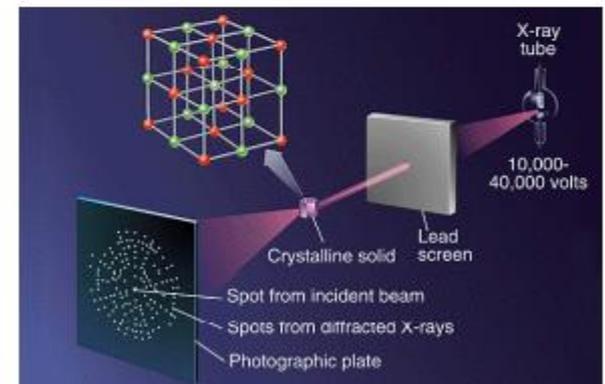
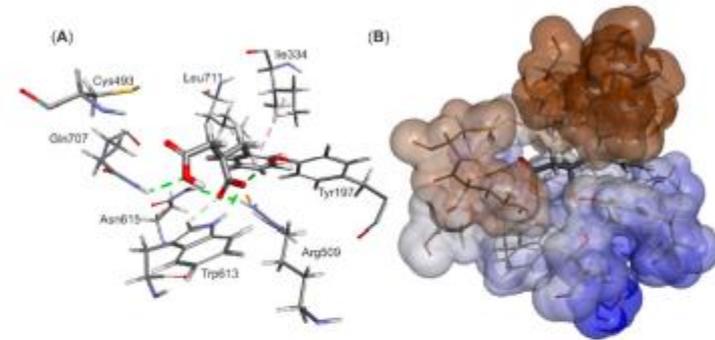


# Origine dei nuovi farmaci

## ✓ Enzimi come bersagli di farmaci.

### Analisi della struttura di un enzima

- La conformazione che l'enzima assume nella sua forma attiva (nativa) può essere esaminata tramite:
- Studi computazionali di modeling
- Studi cristallografici
- Il primo metodo è solo teorico, fa una previsione, mentre il secondo trova un utilizzo pratico
- Tuttavia richiede che l'enzima venga cristallizzato
- Se l'enzima, come comunemente accade, è presente sotto forma di polvere amorfa lo scattering non è regolare e non si ottengono informazioni utili
- Altro limite è che lo studio è fatto in fase solida e la conformazione dell'enzima può cambiare notevolmente in soluzione acquosa



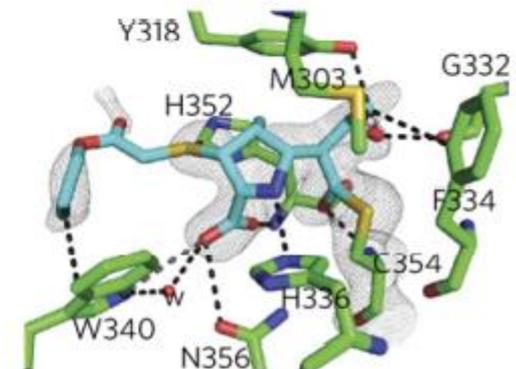
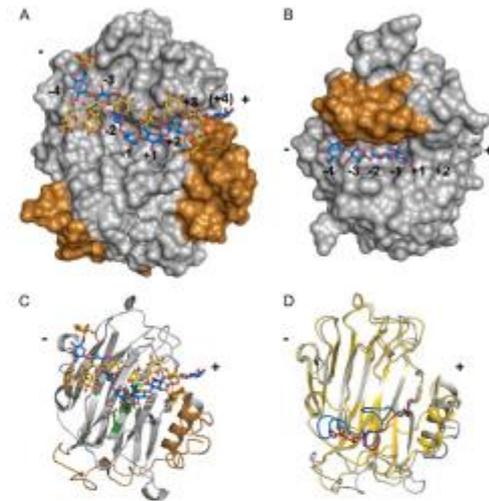
# Origine dei nuovi farmaci

## ✓ Enzimi come bersagli di farmaci.

### Cristallografia a raggi X

- Nonostante tali limitazioni, la cristallografia a raggi X da importanti informazioni circa l'enzima ed il suo sito attivo, aiutando nella progettazione razionale di inibitori
- A volte l'enzima può essere co-cristallizzato con un inibitore legato al sito attivo, al fine di valutare le interazioni target-inibitore e sulla base di esse:

- ✓ valutare l'entità e la forza delle interazioni evidenziate;
- ✓ valutare quali interazioni sono essenziali per il legame;
- ✓ evincere i residui aa coinvolti nell'interazione;
- ✓ evincere le porzioni molecolari coinvolte in essa;
- ✓ pianificare cambiamenti razionali della struttura dell'inibitore



# Origine dei nuovi farmaci

- ✓ **Enzimi come bersagli di farmaci.**

## Stabilità enzimatica

- Fattori **ambientali** possono influenzare il **ripiegamento** della proteina
- Cambiamenti di **pH** influenzano il grado di **protonazione** e **deprotonazione** dei residui aa, e di conseguenza cambiano le interazioni tra gli aa, inficiando la conformazione assunta
- Aumento di **temperature** può favorire **cambiamento di conformazione** non più catalitica o se la temperatura è troppo alta ci può essere distruzione della proteina stessa (denaturazione)
- Per tali motivi gli enzimi mostrano attività catalitica ottimale in un ben definito **intervallo di T e pH**

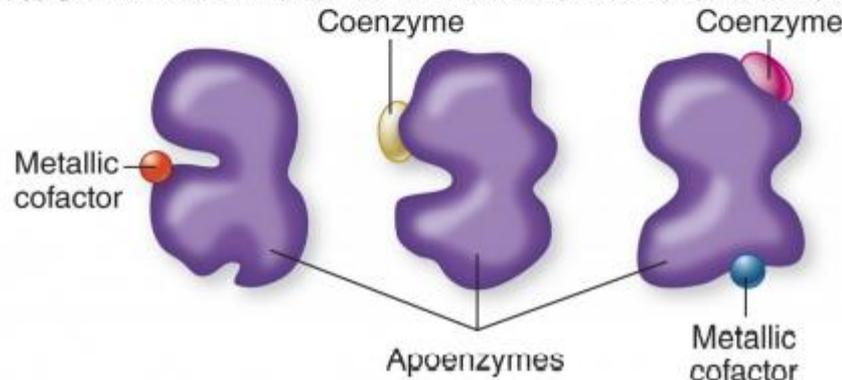
# Origine dei nuovi farmaci

## ✓ Enzimi come bersagli di farmaci.

### Cofattori e coenzimi

- Alcuni enzimi per il loro funzionamento richiedono la presenza di cofattori o coenzimi
- I primi sono ioni metallici (Fe, Zn, Cu)
- I secondi sono molecole organiche che favoriscono il trasferimento di gruppi funzionali o reazioni redox (es tiamina pirofosfato e piridossina fosfato)

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.



# Origine dei nuovi farmaci

## ✓ Enzimi come bersagli di farmaci.

### Interazione enzima-substrato (I)

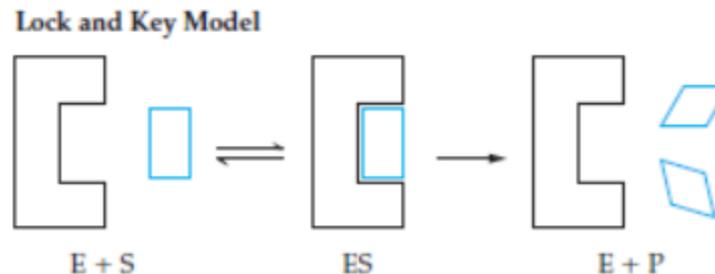
- Gli enzimi catalizzano la **conversione del substrato in prodotto**
- Durante la catalisi, il substrato assume la conformazione che permette di **ottimizzare l'interazione con l'enzima**
- Tale processo implica la **formazione di alcuni legami chimici e la rottura di altri**
- Il substrato si lega all'enzima in corrispondenza del **sito attivo**, tale interazione si basa su **forze intermolecolari piuttosto deboli** (legame H, vdW) ed effetti sterici
- Il sito attivo di un enzima può essere **confinato** (limitando l'accesso a particolari substrati e quindi mostrando maggiore selettività) o **aperto** (esposto al solvente)
- Poichè costituiti da aminoacidi chirali, gli enzimi interagiscono differientemente con **diversi stereoisomeri**.

# Origine dei nuovi farmaci

- ✓ **Enzimi come bersagli di farmaci.**

## Interazione enzima-substrato (II)

- Modello chiave-serratura di Fischer: secondo questo vecchio modello, affinché l'interazione sia ottimale, deve esserci elevata complementarità tra il sito attivo enzimatico ed il substrato
- Tale modello considera enzima e substrato come due entità rigide non tenendo conto che se ci fosse una così elevata complementarità si formerebbe un complesso enzima-substrato (ES) che potrebbe non evolvere verso la formazione del prodotto

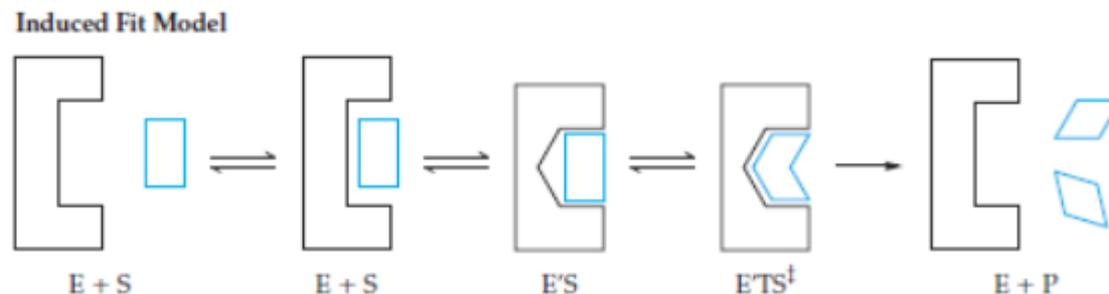


# Origine dei nuovi farmaci

## ✓ Enzimi come bersagli di farmaci.

### Interazione enzima-substrato (II)

- Successivamente, Koshland propose la teoria dell'adattamento indotto (*induced fit model*) che tiene conto della flessibilità conformazionale dell'enzima e della complementarità tra l'enzima e lo stato di transizione della reazione
- Secondo tale modello, quando il substrato interagisce con l'enzima nel sito attivo, si ha un cambiamento di conformazione enzimatico il quale induce il substrato nell'assumere lo stato di transizione. L'assunzione di tale geometria chimica favorisce l'interazione ottimale con l'enzima e dunque la formazione del prodotto

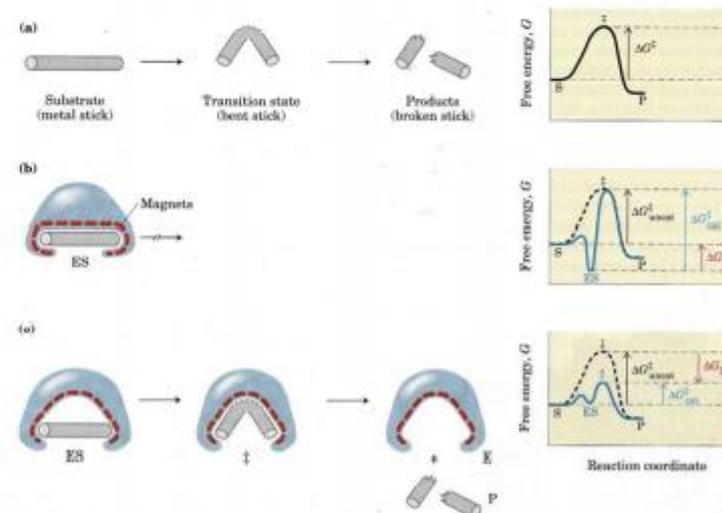


# Origine dei nuovi farmaci

✓ Enzimi come bersagli di farmaci.

## Interazione enzima-substrato (III)

Interagendo in maniera ottimale con lo stato di transizione, il complesso ETS‡ rappresenta un intermedio nel profilo di reazione e l'energia di attivazione associata a S‡ diminuisce; di conseguenza, l'enzima aumenta la velocità della reazione.

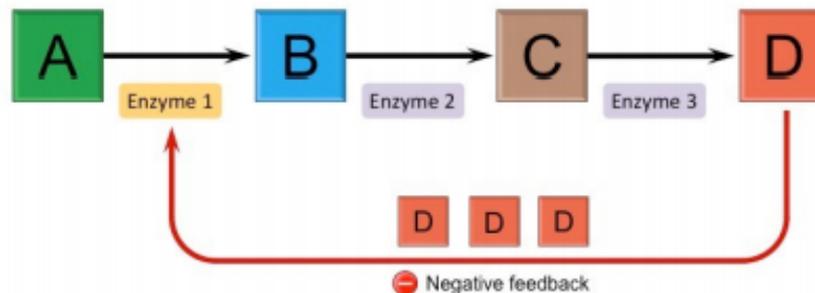


# Origine dei nuovi farmaci

- ✓ Enzimi come bersagli di farmaci.

## Regolazione enzimatica

- Poiché coinvolti in diversi processi biologici, gli enzimi sono soggetti a controllo e regolazione da parte di un organismo.
- Un comune meccanismo di regolazione è quello a feed-back negativo: in una cascata multi-enzimatica, un prodotto che si forma a valle inibisce un enzima coinvolto a monte nel pathway. Esso rappresenta un sistema di difesa messo in atto dall'organismo per evitare fenomeni di sovrastimolazione

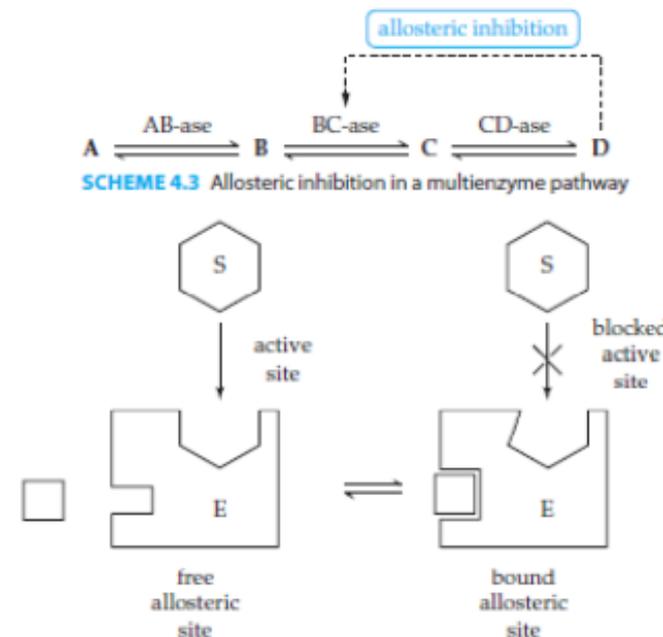


# Origine dei nuovi farmaci

## ✓ Enzimi come bersagli di farmaci.

### Controllo allosterico

- L'inibizione a feed-back comunemente si basa su un controllo allosterico: il prodotto che si forma a valle inibisce un enzima a monte legandosi ad un sito allosterico diverso dal sito attivo
- Tale legame induce cambiamenti conformazionali anche del sito attivo tali da ridurre l'affinità per il substrato
- L'inibizione allosterica è reversibile e dunque quando si riduce la formazione di un prodotto a valle si perde l'inibizione allosterica ed il pathway riprende a funzionare a regime.
- L'inibizione allosterica rappresenta un meccanismo di inibizione alternativo sfruttabile nel processo di drug discovery.
- D'altra parte, il controllo allosterico può anche favorire l'attività dell'enzima.

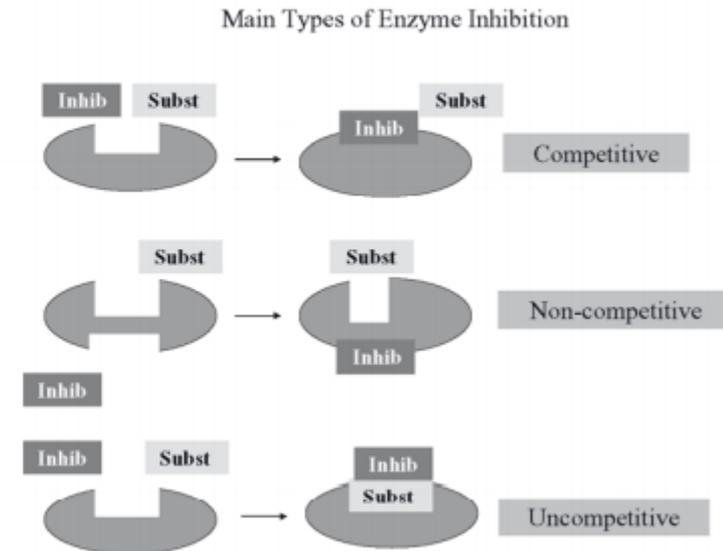


# Origine dei nuovi farmaci

## ✓ Enzimi come bersagli di farmaci.

### Meccanismi di inibizione enzimatica

- Il meccanismo di inibizione enzimatico può essere reversibile o irreversibile
- L'inibizione reversibile può essere competitiva (l'inibitore si lega al sito attivo enzimatico prevenendo il legame del substrato), non competitiva (l'inibitore si lega ad un sito allosterico e impedisce la conversione del substrato in prodotto) o incompetitiva (si lega al complesso enzima-substrato inattivandolo).



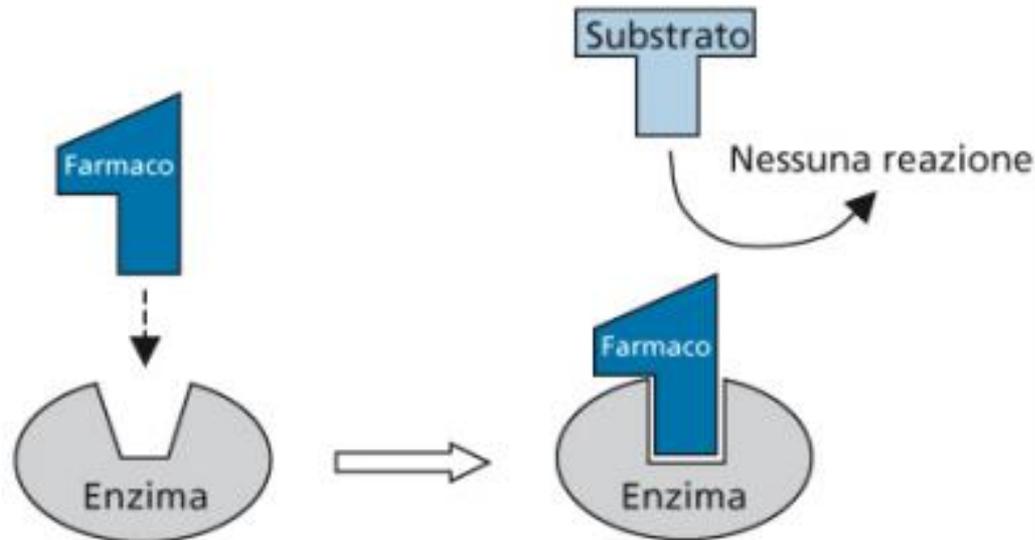
# Origine dei nuovi farmaci

✓ Enzimi come bersagli di farmaci.

**Inibitori che agiscono a livello del sito attivo di un enzima.**

Molecole simili al substrato naturale che si adattano al sito attivo, ma che si legano più fortemente.

Anche nota come **inibizione competitiva**, poiché il farmaco compete con il substrato naturale per il sito attivo.



# Origine dei nuovi farmaci

✓ **Enzimi come bersagli di farmaci.**

**Inibitori che agiscono a livello del sito attivo di un enzima.**

Alcuni inibitori competitivi si legano al sito attivo, ma non competono con il substrato. Ciò è dovuto al fatto che il sito attivo di alcuni enzimi lega un substrato e anche un **cofattore**. È possibile avere inibitori competitivi che legano la regione del sito attivo occupata normalmente dal cofattore e quindi competono con esso e non con il substrato.

Ex: sulfamidici, diuretici, ACE-inibitori ecc.

# Origine dei nuovi farmaci

✓ **Enzimi come bersagli di farmaci.**

**Inibitori che agiscono a livello di siti di legame allosterici.**

Sito di legame separato dal sito attivo dove si legano gli agenti che controllano l'attività enzimatica.

Il legame tra inibitore e sito allosterico, determina un alterazione della forma del sito di attivo, in maniera da renderlo irriconoscibile al substrato.

Ex: 6-mercaptopurina

# Origine dei nuovi farmaci

✓ **Enzimi come bersagli di farmaci.**

**Inibitori incompetitivi e non competitivi.**

Gli inibitori incompetitivi sono inibitori che si possono legare reversibilmente ad un enzima solo quando il substrato è già legato.

Gli inibitori non competitivi invece legano un sito allosterico senza influire sulla capacità del substrato di legarsi al sito attivo.

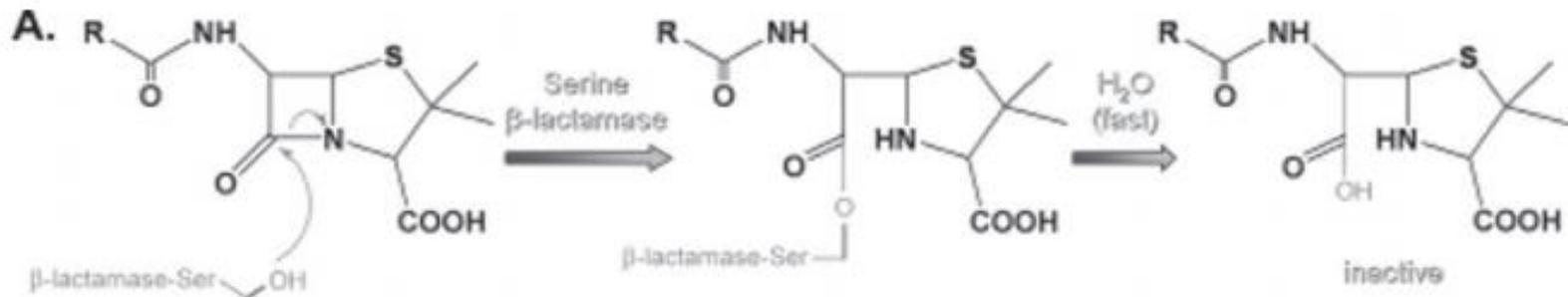
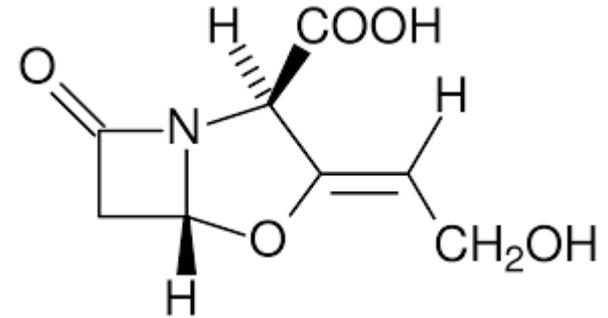
# Origine dei nuovi farmaci

✓ **Enzimi come bersagli di farmaci.**

**Substrati suicidi.**

**Acido clavulanico.**

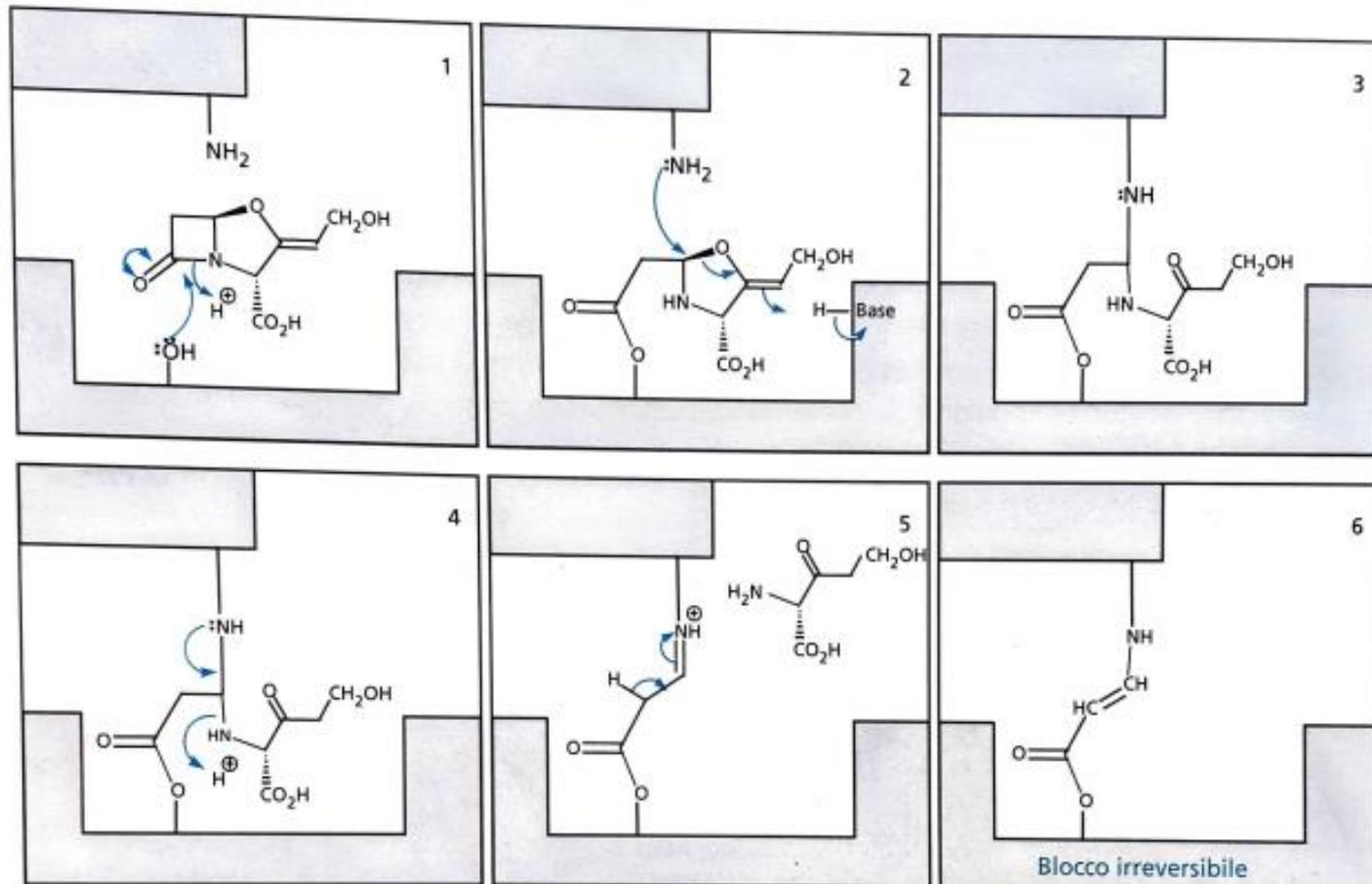
È in grado di inibire l'enzima  $\beta$ -lattamasi enzima responsabile della resistenza alla penicillina.



# Origine dei nuovi farmaci

✓ Enzimi come bersagli di farmaci.

Substrati suicidi.



# Origine dei nuovi farmaci

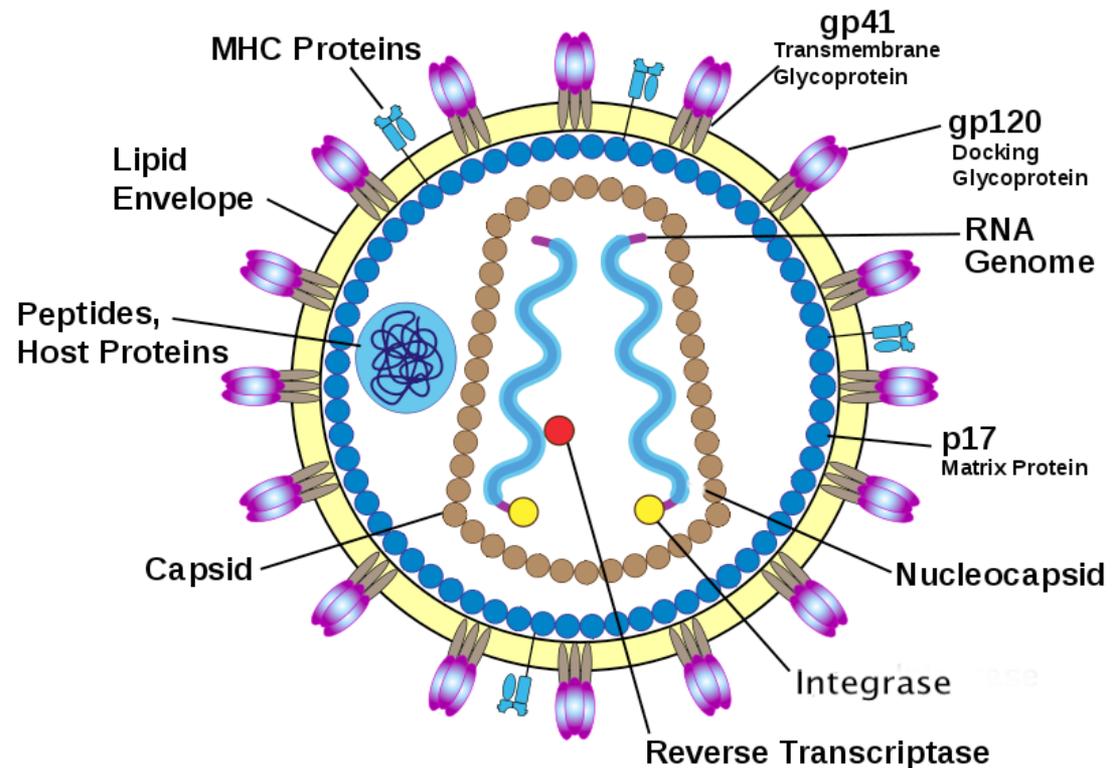
✓ **Enzimi come bersagli di farmaci.**

Usi terapeutici degli inibitori enzimatici.

- Antibatterici
- Antivirali

# Origine dei nuovi farmaci

- ✓ Enzimi come bersagli di farmaci.

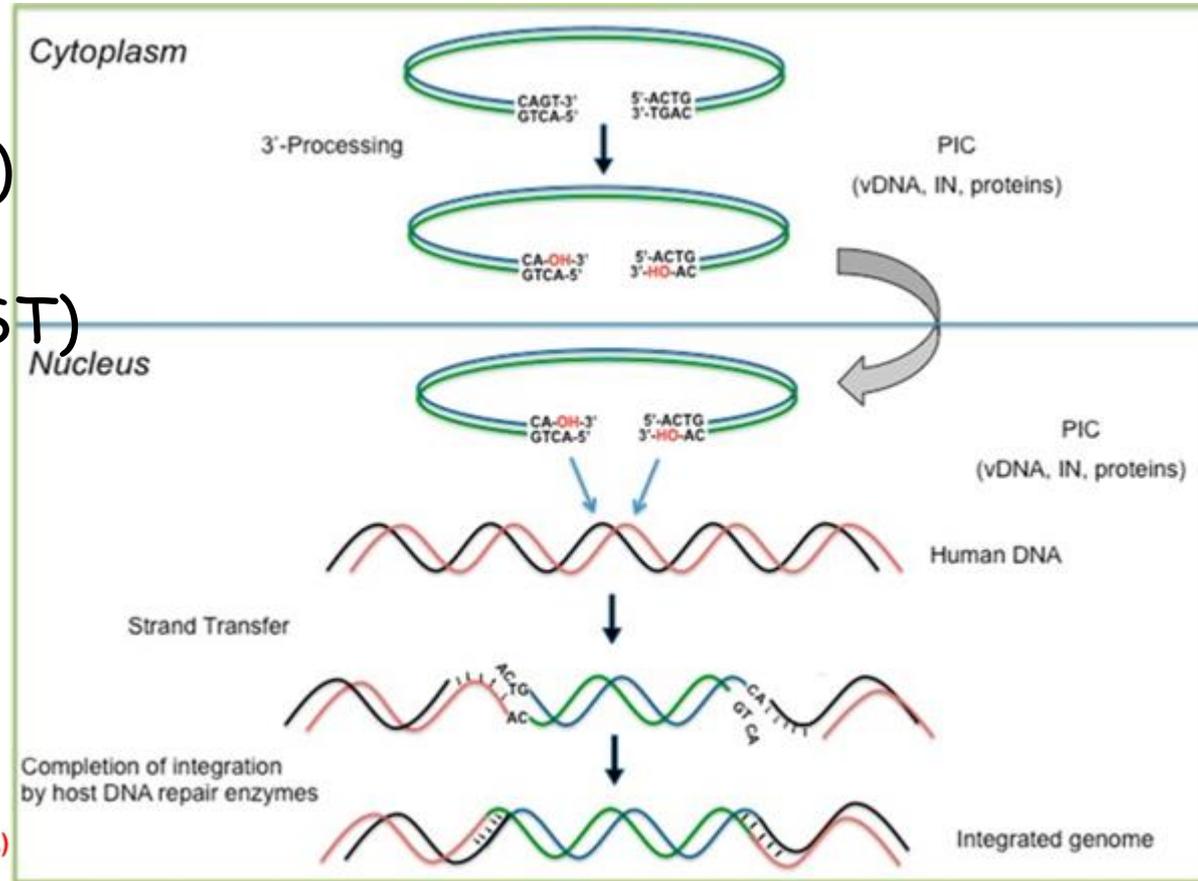




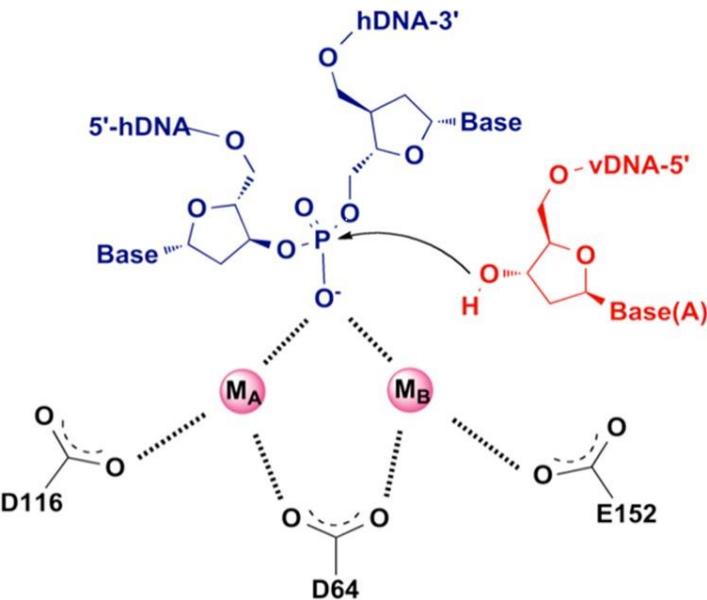
# Integrasi: Meccanismo catalitico

➤ 3'- Processing (3'-P)

➤ Strand Transfer (ST)



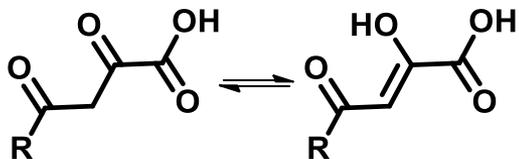
Outline of the in vivo integration process



ST step. The attack of the 3' ends of vDNA on the phosphodiester bonds of host DNA is coordinated by metal ions.

*J. Med Chem.* **2014**, *3*, 539-566.

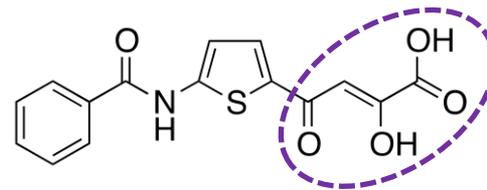
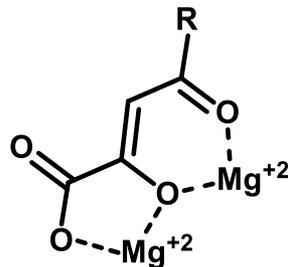
# Inibitori duali IN e Rnasi H.



$\alpha,\gamma$ diketo acid (DKA) group

*J. Med. Chem.* **2008**, *51*(15), 4744-4750.

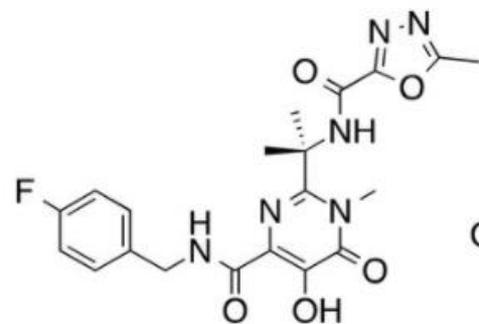
*J. Med. Chem.* **2006**, *49*(6), 1939-1945.



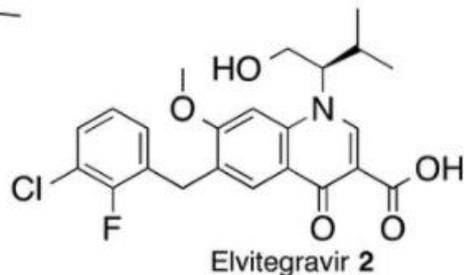
**BTDBA**

RNase H  $IC_{50}$  = 3.2  $\mu$ M  
IN (ST)  $IC_{50}$  = 1.9  $\mu$ M

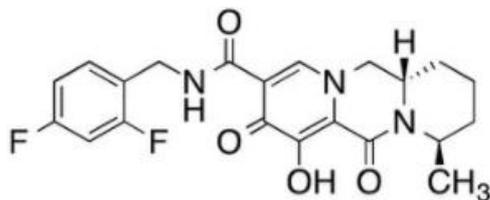
*J. Biol. Chem.* **2003**, *278*, 27777-2780.



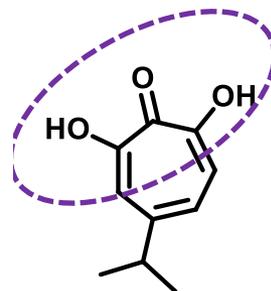
Raltegravir 1



Elvitegravir 2

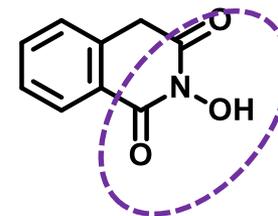


Dolutegravir 3



$\beta$ -Thujaplicinol

RNase H  $IC_{50}$  = 0,2  $\mu$ M  
IN (ST)  $IC_{50}$  = 21  $\mu$ M



RNase H  $IC_{50}$  = 1  $\mu$ M  
IN (ST)  $IC_{50}$  = 6,32  $\mu$ M

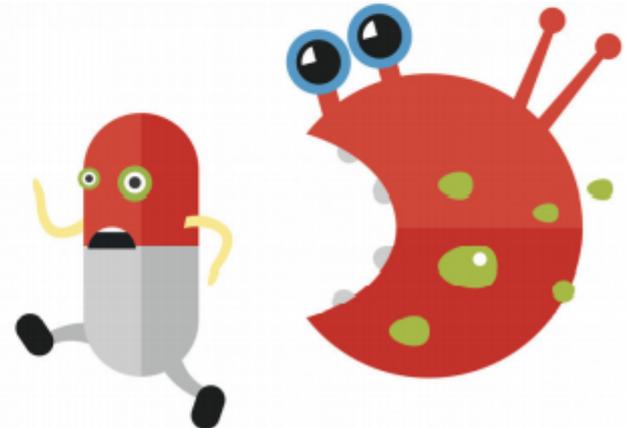
**2-hydroxyquinoline-  
1,3(2H,4H)dione**

# Origine dei nuovi farmaci

## ✓ Enzimi come bersagli di farmaci.

### Farmacoresistenza (I)

- L'inibizione enzimatica è un approccio ottimale per il trattamento di infezioni.
- Microrganismi quali batteri e virus presentano pathway biologici diversi da quelli dell'uomo e l'individuazione di target enzimatici caratteristici dell'agente infettivo rappresentano un approccio ottimale per lo sviluppo di inibitori selettivi.
- Tuttavia, a causa della dell'elevato grado di duplicazione e crescita delle colture, il tasso di mutazione risulta altrettanto elevato.
- La mutazione può riguardare anche un singolo amminoacido di un enzima; se esso risulta vitale per l'interazione con un inibitore, quest'ultimo risulterà meno efficace o inefficace.



# Origine dei nuovi farmaci

- ✓ Enzimi come bersagli di farmaci.

## Farmacoresistenza (II)

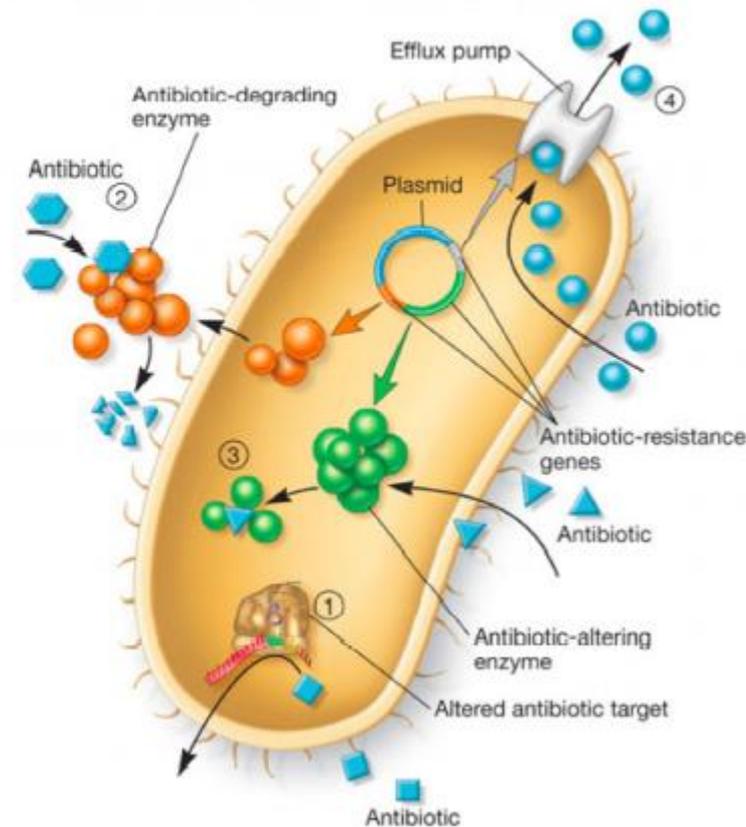
- La farmaco-resistenza è un fenomeno comune nella terapia antibiotica.

L'utilizzo smodato (e non adeguato) di antibiotici ha comportato lo sviluppo di ceppi farmaco-resistenti ai comuni e più vecchi farmaci (es sulfamidici, penicilline, cefalosporine)

I microrganismi, infatti, tendono ad adottare strategie alternative per sopravvivere mediante:

- Produzione di enzimi inattivanti il farmaco;
- Sviluppo di pompe di efflusso;
- Utilizzo di pathway alternativi;
- Sovraespressione di un gene

Summary of resistance mechanisms



# Origine dei nuovi farmaci

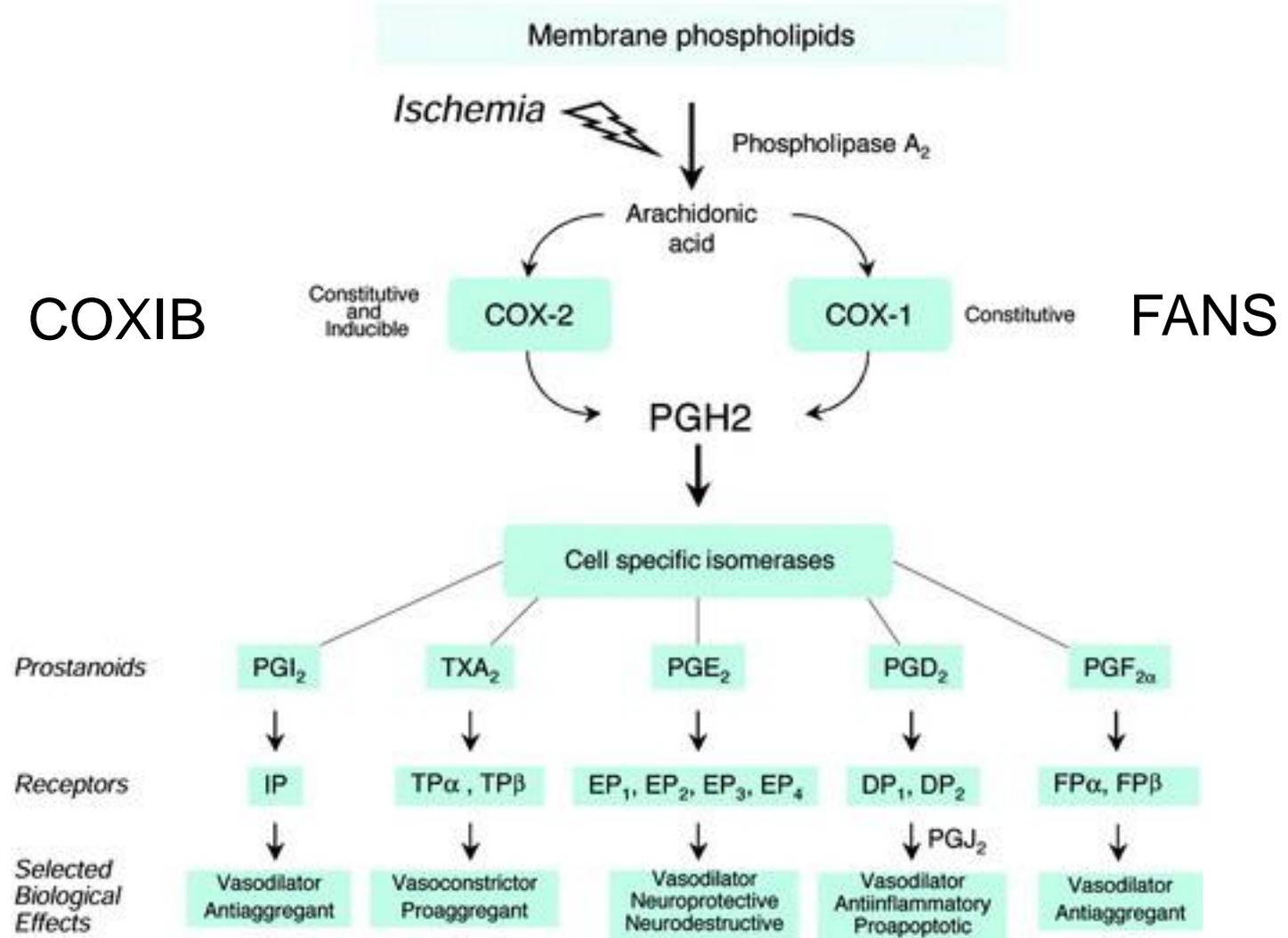
✓ **Enzimi come bersagli di farmaci.**

Usi terapeutici degli inibitori enzimatici.

- Antibatterici
- Antivirali
- Inibitori di enzimi propri del nostro organismo

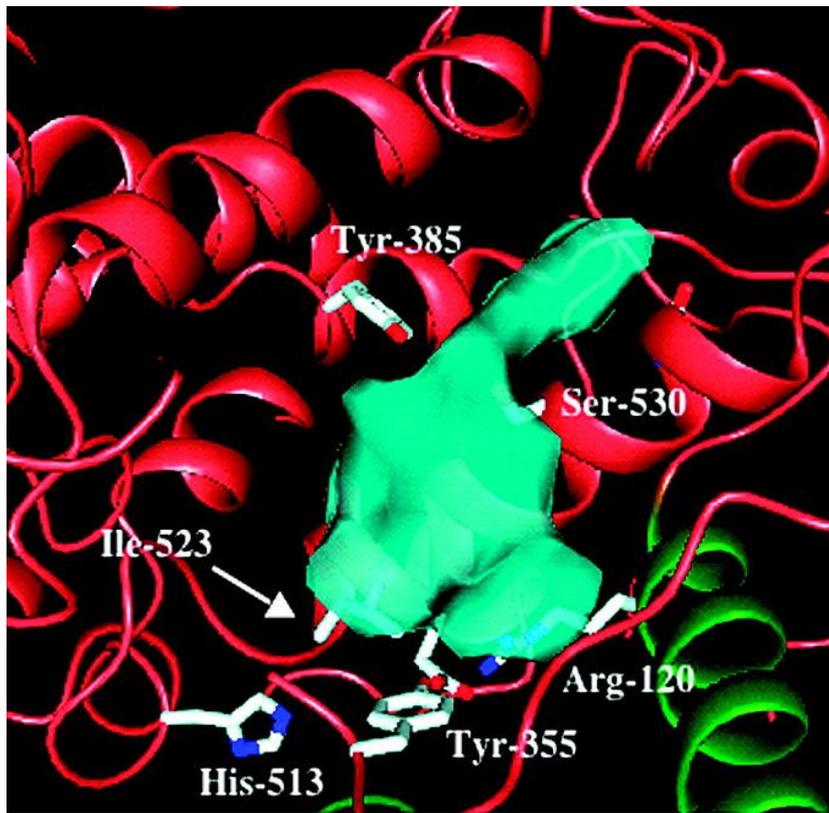
# Origine dei nuovi farmaci

- ✓ Enzimi come bersagli di farmaci.

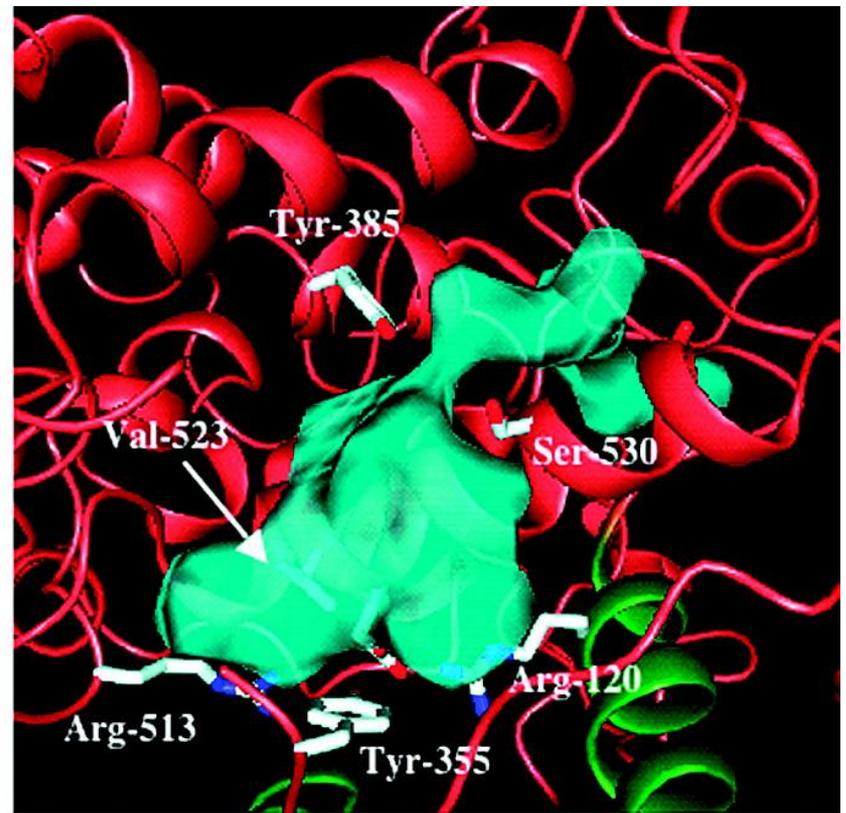


# Origine dei nuovi farmaci

- ✓ Enzimi come bersagli di farmaci.



COX-1



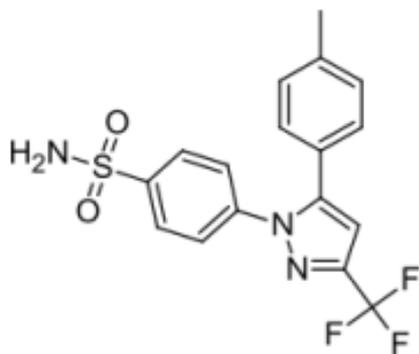
COX-2

# Origine dei nuovi farmaci

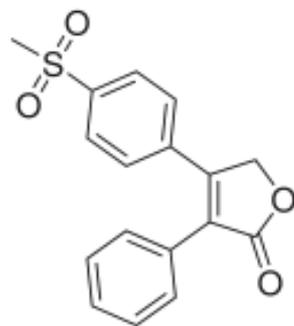
## Il caso dei COXIB (I)

Tra il 1997 ed il 2001, l'FDA approvò tre **FANS** (celecoxib, rofecoxib, valdecoxib) **razionalmente progettati** come inibitori selettivi dell'isoenzima **COX-2** (COXIB).

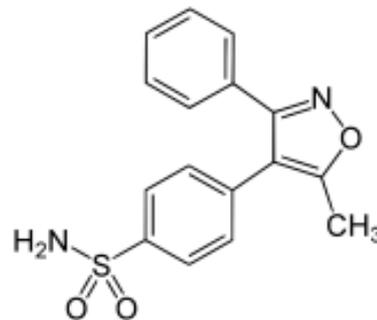
Andando ad **inibire selettivamente** l'isoforma inducibile della ciclo-ossigenasi coinvolta nel processo infiammatorio (**COX-2**), i ricercatori pensavano di eliminare gli effetti collaterali dei comuni FANS legati all'inibizione dell'isoforma costitutiva (**COX-1**) implicata in vari processi fisiologici.



CELECOXIB



ROFECOXIB



VALDECOXIB

# Origine dei nuovi farmaci

## Il caso dei COXIB (II)

Nel 2004, il **rofecoxib** venne **ritirato** dal mercato, in quanto si vide che l'uso prolungato del farmaco era correlato **all'insorgenza di infarti e attacchi cardiaci**.

La Merck, industria produttrice del farmaco, fu accusata di essere a conoscenza di tale grave effetto collaterale senza averlo però reso noto. Ciò contribuì ad aumentare il livello di rigore dell'FDA durante i processi di approvazione dei nuovi farmaci.

Nel 2005, la Pfizer ritirò volontariamente dal commercio il valdecoxib.

Il celecoxib è ancora commercializzato con avvertenze circa la sicurezza.

