

# Farmacología y Farmacoterapia I

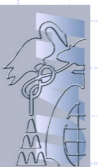
## Grado en Farmacia - UAH

### Seminario 2 (curso 2021-2022)

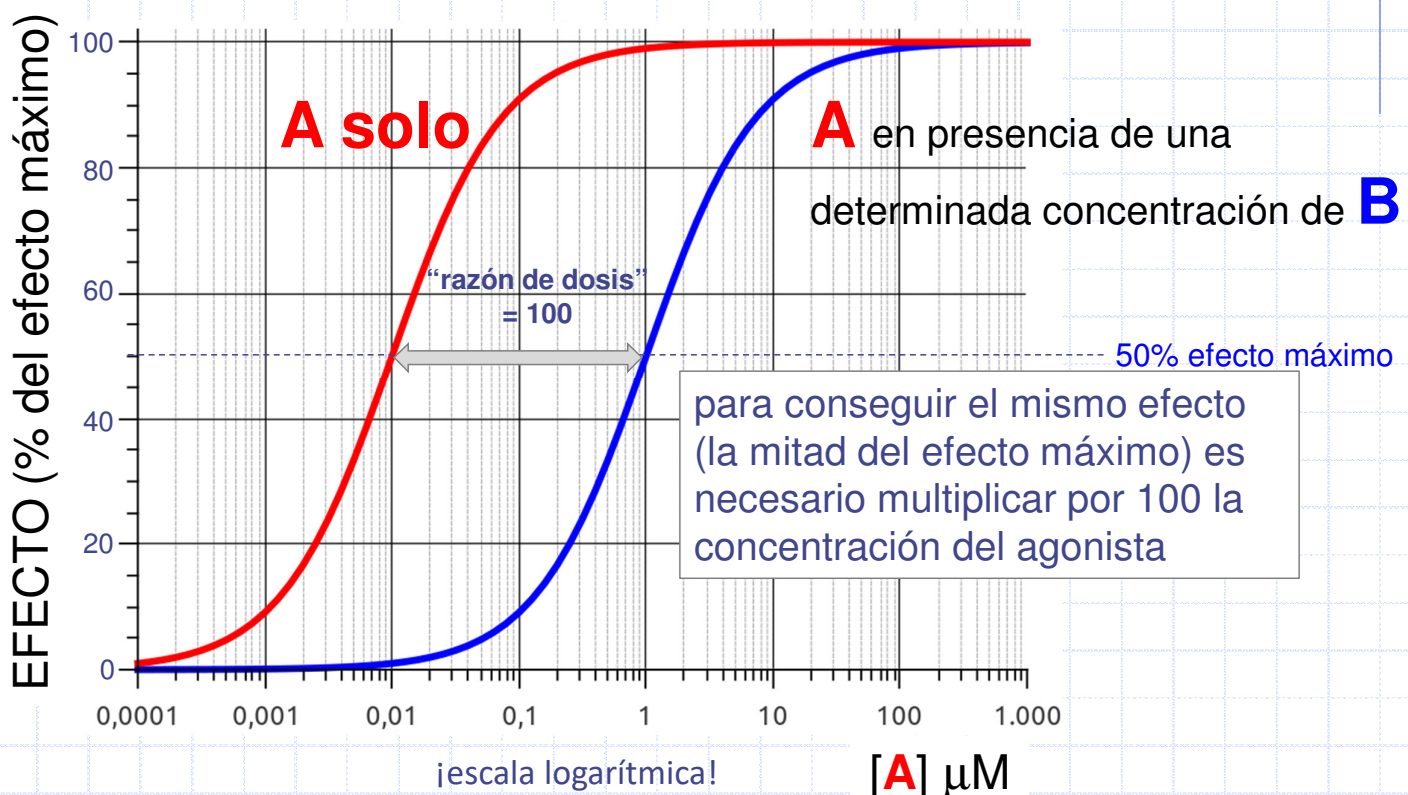
Medida del grado de antagonismo mediante el cálculo del  $pA_2$ .

Selectividad en la acción farmacológica.

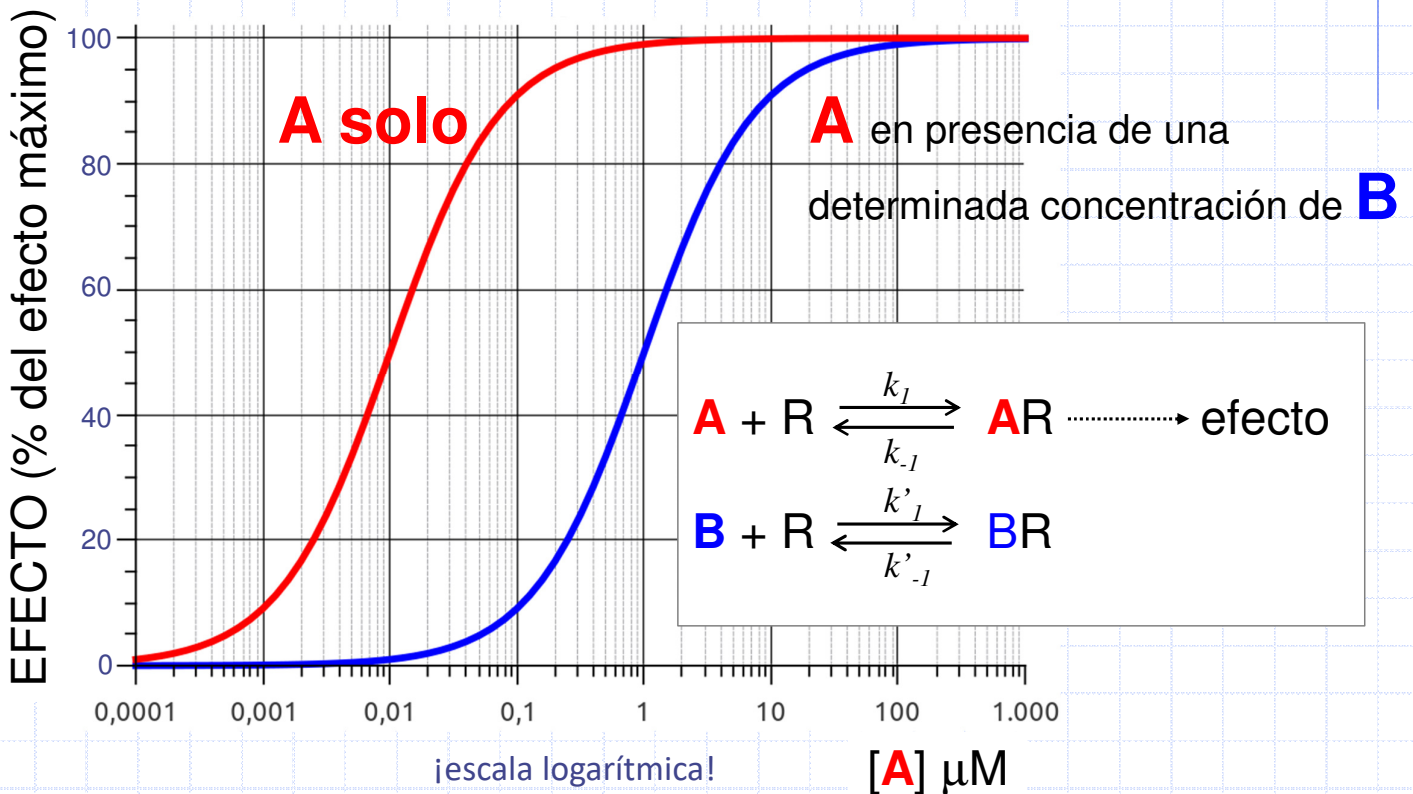
Prof. Federico Gago Badenas  
Universidad de Alcalá  
(federico.gago@uah.es)



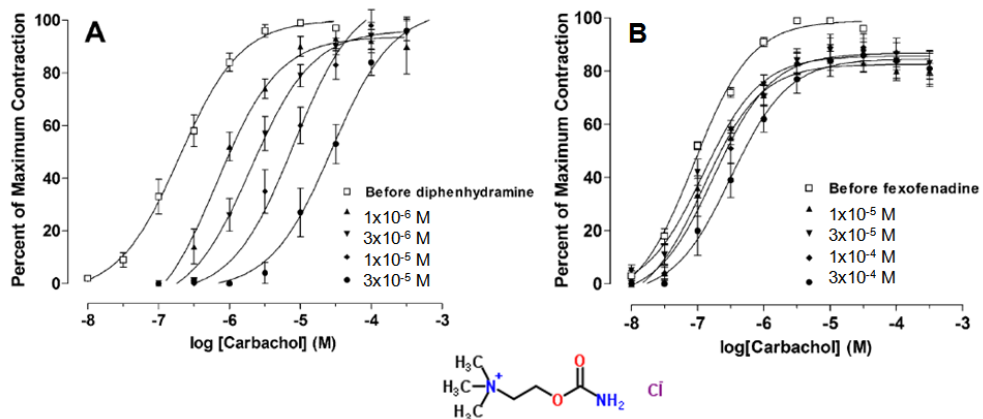
Desplazamiento a la derecha de la curva concentración-efecto de un agonista **A** por parte de un antagonista competitivo reversible **B** ("antagonismo superable")



# Desplazamiento a la derecha de la curva concentración-efecto de un agonista **A** por parte de un antagonista competitivo reversible **B** ("antagonismo superable")



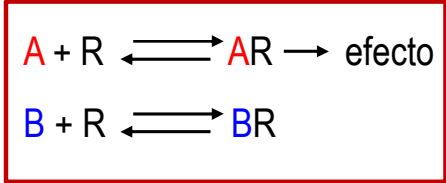
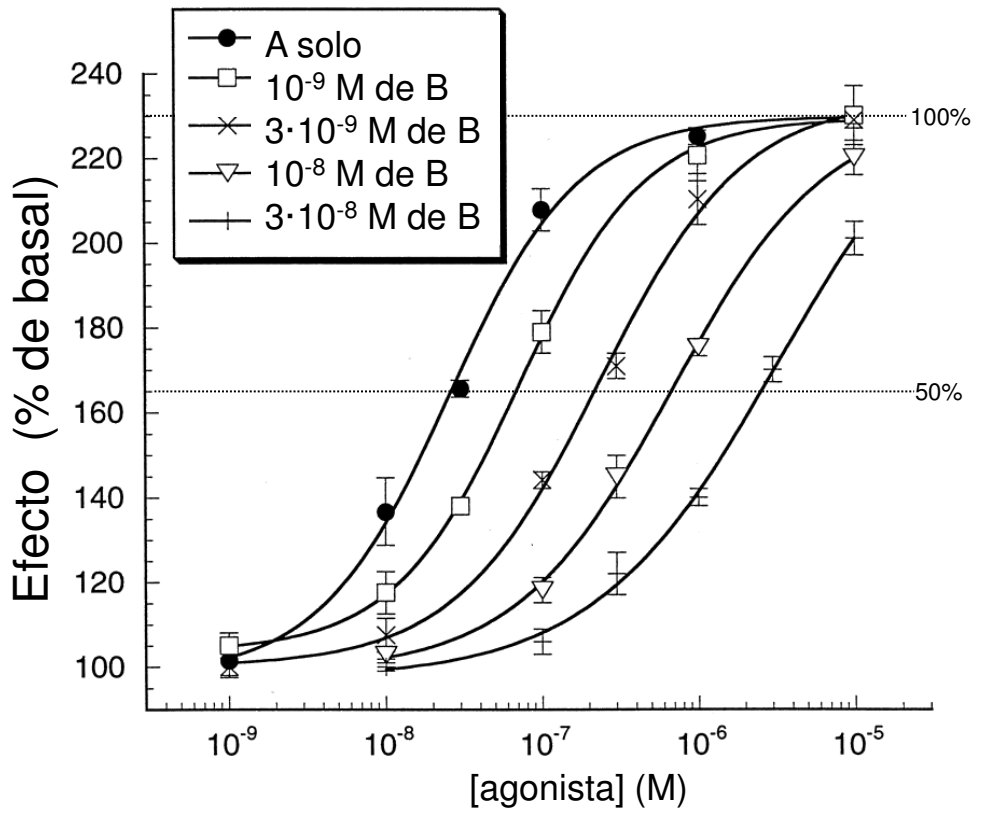
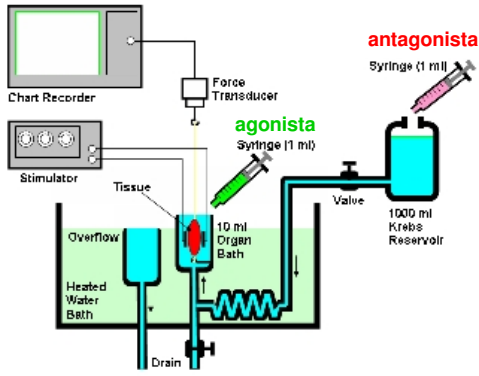
**ENUNCIADO:** Se ha utilizado una preparación de musculatura lisa de tráquea de cobaya para estudiar las contracciones inducidas por carbacol, un análogo de acetilcolina, en ausencia ("Before") y en presencia de concentraciones crecientes de un par de fármacos antihistamínicos muy utilizados, como son difenhidramina (**A**) y fexofenadina (**B**). Las curvas concentración-respuesta obtenidas fueron las siguientes:



a) ¿QUÉ NOMBRE RECIBE ESTE TIPO DE REPRESENTACIÓN Y POR QUÉ SE HAN TOMADO LOGARITMOS EN EL EJE DE ABCISAS? (2 puntos)

b) A LA VISTA DE LA FAMILIA DE CURVAS MOSTRADAS EN (A), ¿QUÉ PROPIEDAD DE LA DIFENHIDRAMINA SE PONE DE MANIFIESTO EN ESTE ENSAYO? ¿CON QUÉ PARÁMETRO Y DE QUÉ MODO LA PODRÍA CUANTIFICAR? ¿SE PUEDE DECIR LO MISMO DE LA FEXOFENADINA? (4 puntos)

c) ¿QUÉ **CONCLUSIONES** PUEDE ENTONCES EXTRAER PARA ESTOS DOS FÁRMACOS ANTIHISTAMÍNICOS QUE SEAN RELEVANTES DESDE UN PUNTO DE VISTA TERAPÉUTICO? (4 puntos)



Desplazamiento a la derecha de la curva concentración-efecto de un agonista, A, como consecuencia de la presencia en el medio de **diferentes concentraciones fijas de un antagonista competitivo reversible, B**.  
*Nótese la escala logarítmica de las concentraciones.*

Para conseguir una **respuesta equivalente** (típicamente el 50% del efecto máximo) son necesarias concentraciones de agonista tanto mayores cuanto mayor es la concentración de antagonista presente.

**EFECTO**

en ausencia de Antagonista

$$\frac{[A]}{K_A + [A]} = \frac{[A']}{K_A \left(1 + \frac{[B]}{K_B}\right) + [A']}$$

**Antagonista (B)**  
**Dosis (=concentración)**

- 1 x 10<sup>-9</sup> M
- 1 x 10<sup>-8</sup> M
- 1 x 10<sup>-7</sup> M
- 1 x 10<sup>-6</sup> M

**A: agonista**  
**B: antagonista competitivo reversible**

$$A + R \rightleftharpoons AR \rightarrow \text{efecto}$$

$$B + R \rightleftharpoons BR$$

**A'/A = razón de dosis**

**Dosis de Agonista (A)**

**Dosis de Antagonista**

Dosis de Antagonista	A'/A	-log B	log (A'/A - 1)
1 x 10 <sup>-9</sup> M	4	9	0,47
1 x 10 <sup>-8</sup> M	18	8	1,23
1 x 10 <sup>-7</sup> M	60	7	1,77
1 x 10 <sup>-6</sup> M	350	6	2,54

$\frac{[A']}{[A]} - 1 = \frac{[B]}{K_B}$

**log (A'/A - 1)**

**-log B**

**pA<sub>2</sub>**: logaritmo del inverso de la concentración molar de antagonista (B) que hace necesario multiplicar por 2 la concentración de agonista (A) para producir el mismo efecto que cuando B no está presente (A' = 2A; A'/A = 2)

(por extrapolación)

¡cambio de signo!

# Schild (1947)

ocupación fraccional 
$$p_{AR} = \frac{[A']}{K_A \left(1 + \frac{[B]}{K_B}\right) + [A']}$$

respuestas equivalentes: 
$$\frac{[A]}{K_A + [A]} = \frac{[A']}{K_A \left(1 + \frac{[B]}{K_B}\right) + [A']}$$

$$\frac{[A']}{[A]} - 1 = \frac{[B]}{K_B}$$

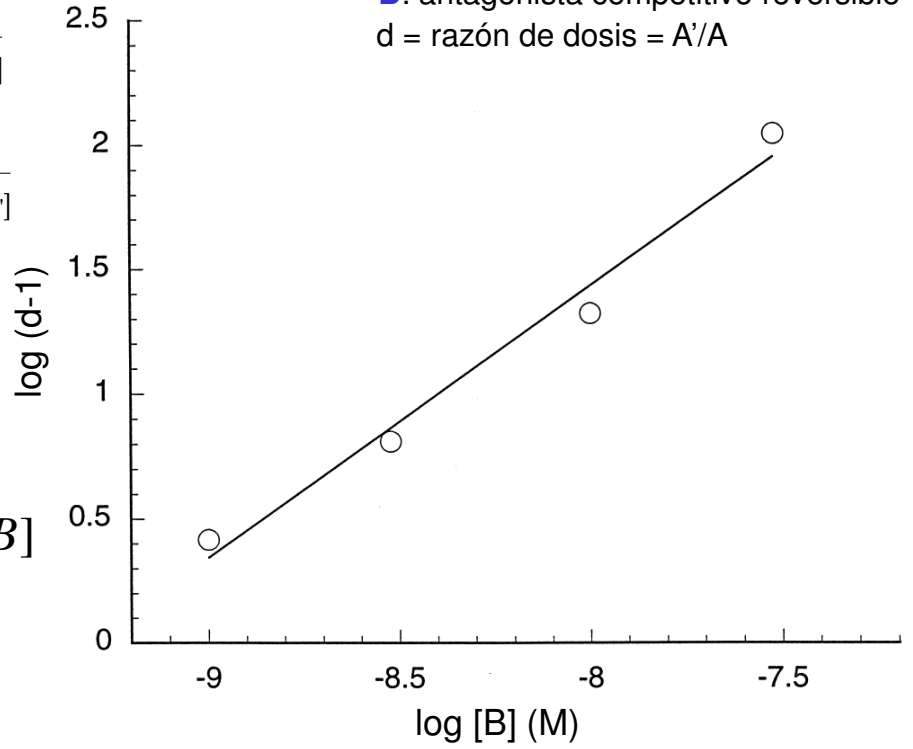
$$\log\left(\frac{[A']}{[A]} - 1\right) = \log[B] - \log K_B$$

$$\log(x - 1) = -\log K_B + \log[B]$$

$$\log(x - 1) = -\log K_B - pA_x$$

$$\log(d - 1) = -\log K_B - pA_2$$

**A:** agonista  
**B:** antagonista competitivo reversible  
 d = razón de dosis = A'/A



Como alternativa a la recta de regresión de la figura anterior, se puede representar en abscisas el  $-\log [B]$  en cuyo caso la pendiente cambia de signo (**representación de Schild**). En ambos casos, el punto de corte de la recta con el eje de abscisas proporciona el  $pA_2$ .

N.B.: explicación detallada en [https://farmamol.web.uah.es/PDF\\_files/Bases\\_inter\\_FR.pdf](https://farmamol.web.uah.es/PDF_files/Bases_inter_FR.pdf)

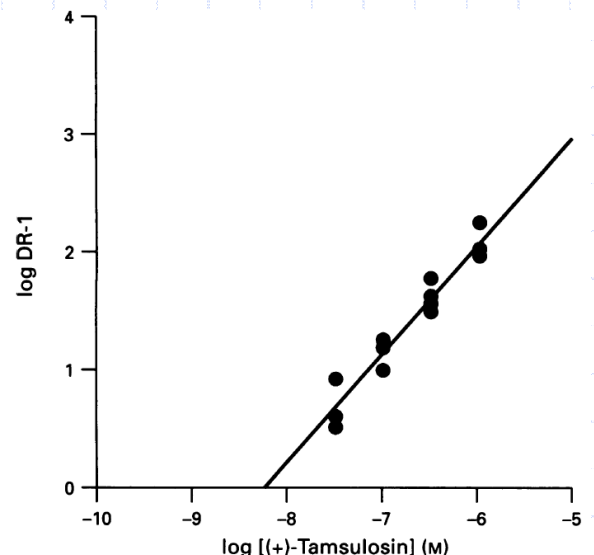
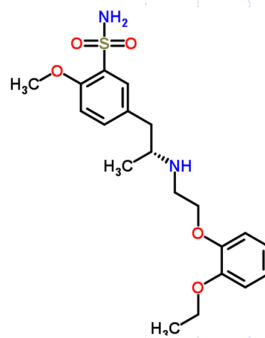
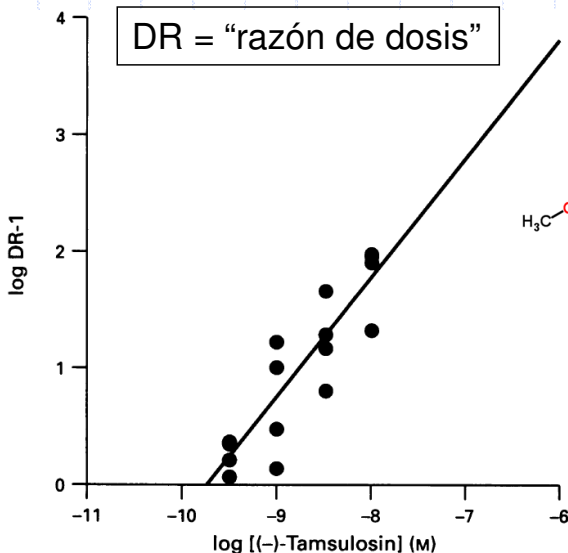
## Análisis de Schild de los efectos de los dos enantiómeros de tamsulosina sobre la contracción de la aorta de rata mediada por noradrenalina

British Journal of Pharmacology (1996) 118, 871-878

© 1996 Stockton Press All rights reserved 0007-1188/96 \$12.00

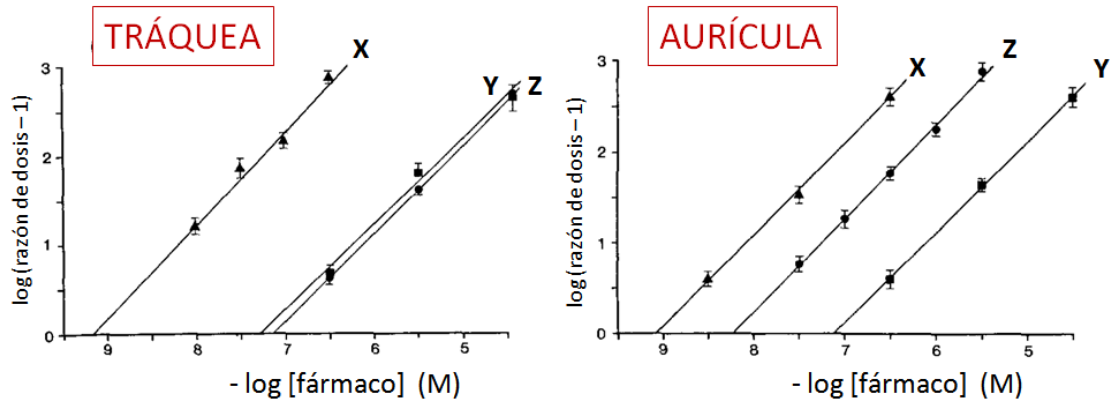
Evaluation of the pharmacological selectivity profile of  $\alpha_1$  adrenoceptor antagonists at prostatic  $\alpha_1$  adrenoceptors: binding, functional and *in vivo* studies

<sup>1</sup>B.A. Kenny, A.M. Miller, I.J.R. Williamson, J. O'Connell, D.H. Chalmers & A.M. Naylor





**ENUNCIADO:** Se ha ensayado el efecto de los fármacos X (▲), Y (■) y Z (●) en dos preparaciones biológicas (anillos traqueales y aurícula) que contienen receptores muscarínicos y se ha comprobado que desplazan la curva dosis-efecto de la acetilcolina hacia la derecha. Los datos obtenidos se han representado de la siguiente forma:



(a) A la vista de estos efectos, ¿cómo denominaría a estos tres fármacos? (2 puntos)

(b) ¿Qué nombre recibe este tipo de representación y cuál es el significado del punto de corte con el eje de abscisas? (3 puntos)

(c) A la vista de estos resultados, ¿cuál es el orden de potencias de estos tres fármacos en las dos preparaciones?

Razone su respuesta (2 puntos).

- TRÁQUEA:

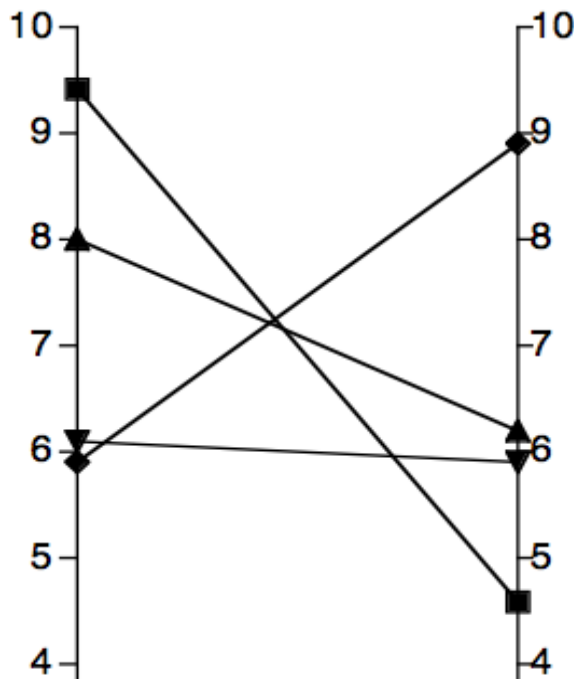
- AURÍCULA:

(d) Indique de forma razonada si alguno de estos fármacos presenta algún tipo de selectividad y cuál podría ser el origen de la misma (3 puntos).

## Valores de $pA_2$ de algunos fármacos clínicamente útiles

$pA_2$  frente a histamina

$pA_2$  frente a acetilcolina

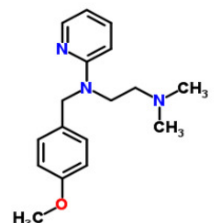


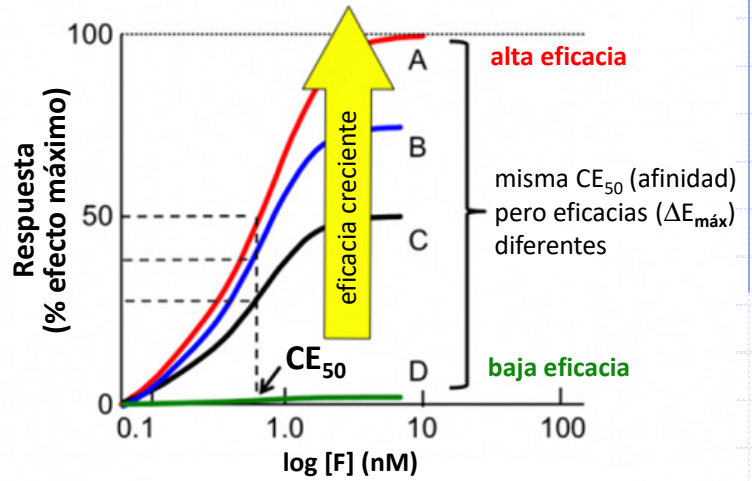
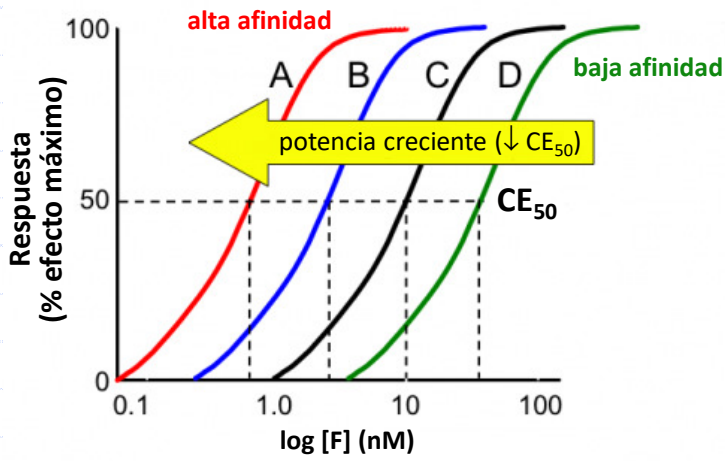
◆ atropina

▲ difenhidramina

▼ meperidina (petidina)  
(analgésico opioide)

■ mepiramina





- Los fármacos **A, B, C** y **D** se unen al mismo receptor y producen el mismo tipo de respuesta pero difieren entre sí en cuanto a su **afinidad**.
- El término **potencia** se utiliza como un término comparativo para distinguir qué agonista o antagonista tiene una mayor **afinidad** por un receptor dado (*figura izda.*).
- El fármaco que puede producir un efecto a concentraciones más bajas es "más potente" (en la *figura izda.*, el fármaco **A** es el más potente, y el fármaco **D** es el menos potente).
- Los **agonistas** también pueden diferir en cuanto a su **eficacia** o respuesta máxima. La *figura dcha.* muestra un gráfico de cuatro agonistas que difieren en cuanto a su eficacia relativa. El fármaco **A** es el más eficaz y el fármaco **D**, el menos eficaz.
- Los fármacos agonistas que se unen a un receptor pero producen una activación inferior a la máxima (por ejemplo, los fármacos **B, C** y **D** en *figura dcha.*) se denominan **agonistas parciales**.

## INHIBIDORES ENZIMÁTICOS COMPETITIVOS: $K_D = K_I$

$$\frac{1}{v_0} = \left( \frac{\alpha K_m}{v_{max}} \right) \frac{1}{[S]} + \frac{1}{v_{max}}$$

velocidad inicial de la enzima en presencia de una concentración [I] de inhibidor:  $v_I =$

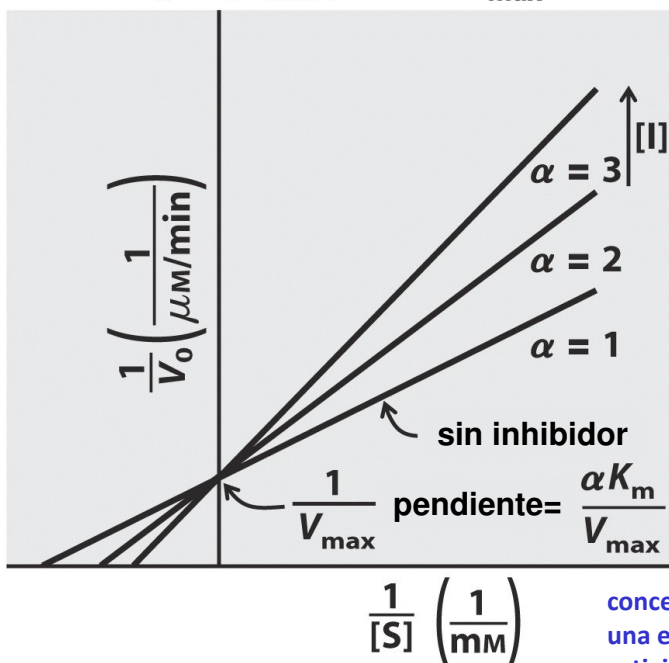
$$\frac{v_{max} [S]}{\alpha K_M + [S]}$$

En ausencia del inhibidor:  $v_0 = \frac{v_{max} [S]}{K_M + [S]}$

$$\frac{v_I}{v_0} = \frac{K_M + [S]}{\alpha K_M + [S]} = \frac{K_M + [S]}{K_M \left( 1 + \frac{[I]}{K_I} \right) + [S]}$$

Cuando  $\frac{v_I}{v_0} = 0,5$  (50% inhibición):

$$[CI_{50}] = K_I \left( 1 + \frac{[S]}{K_M} \right)$$

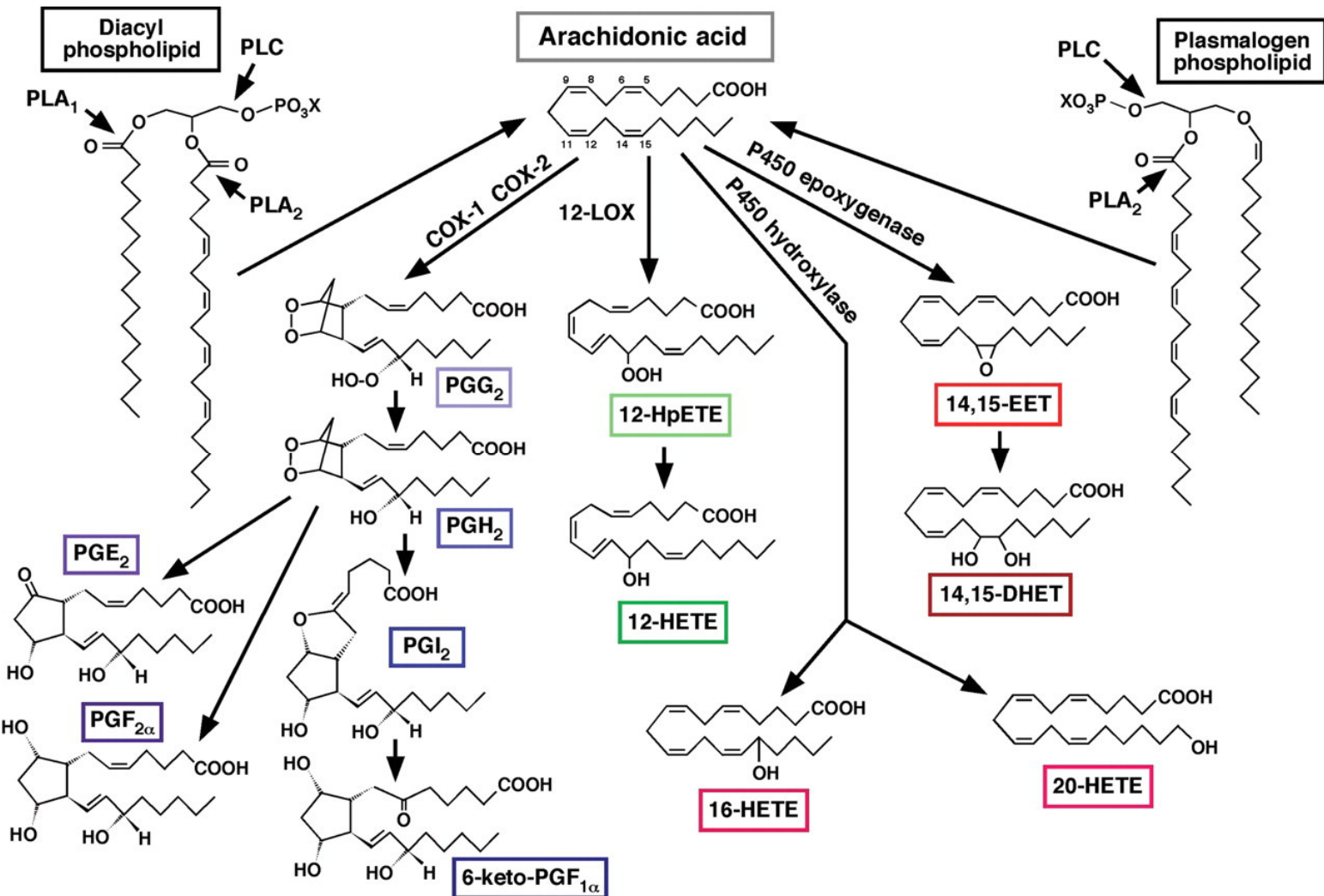
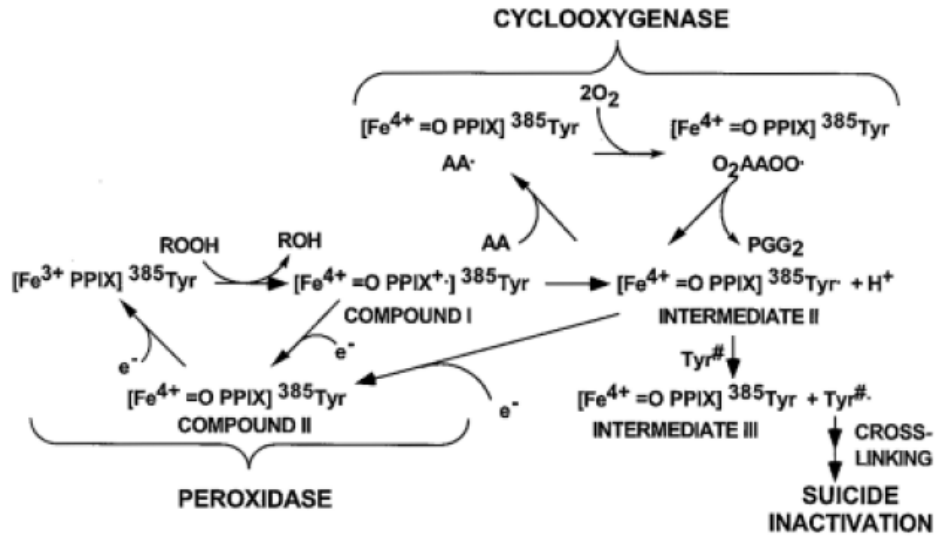
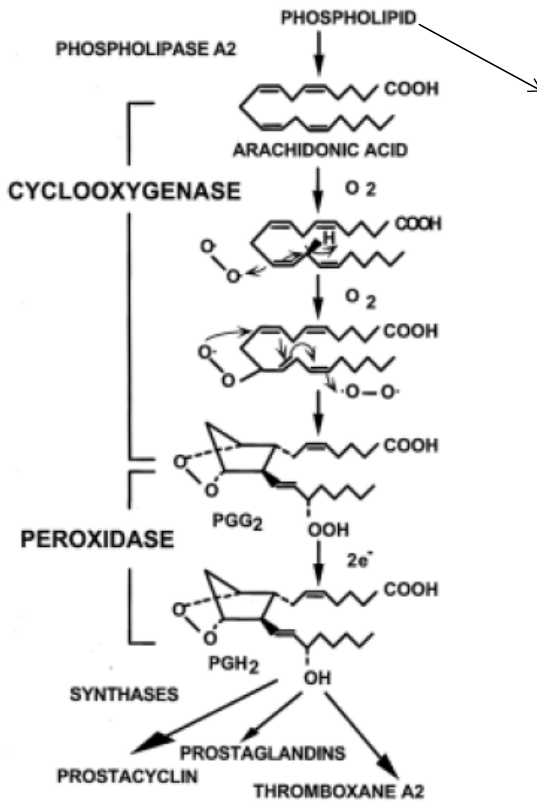
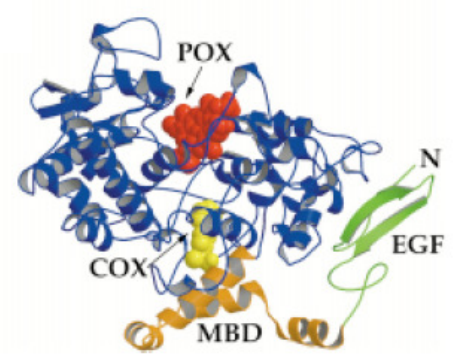
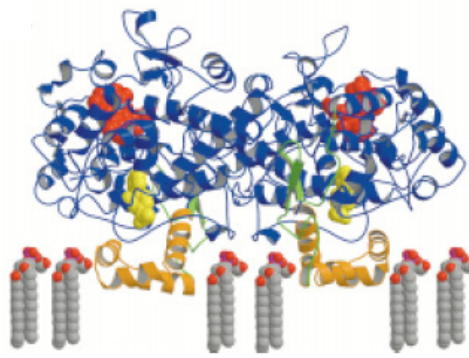


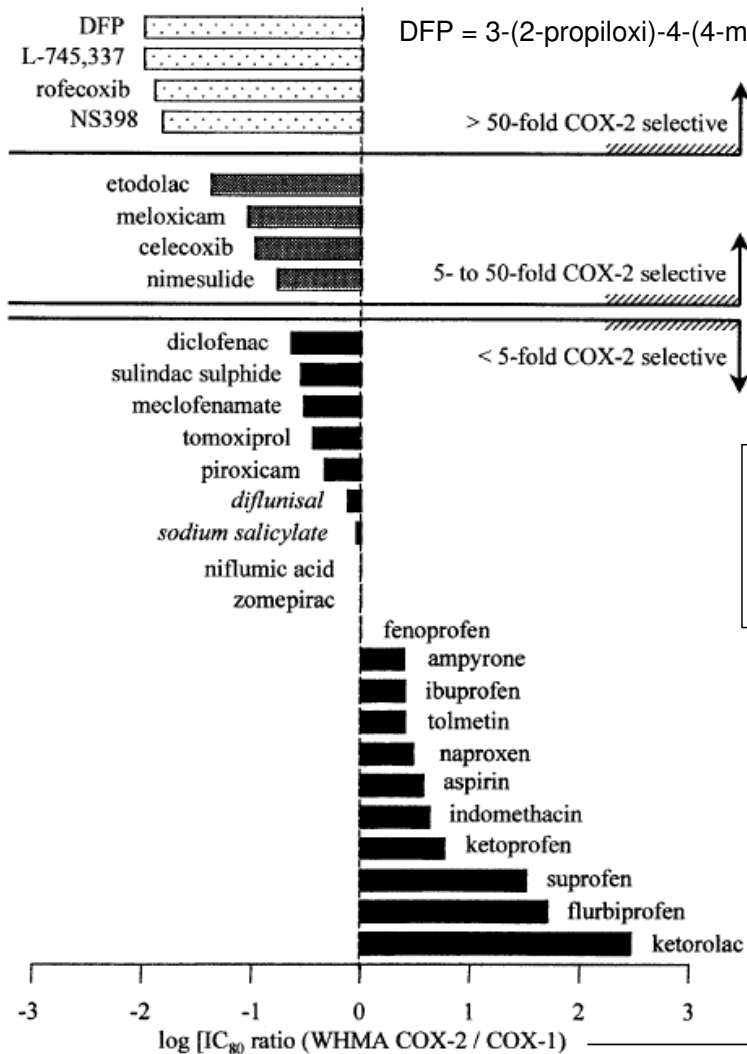
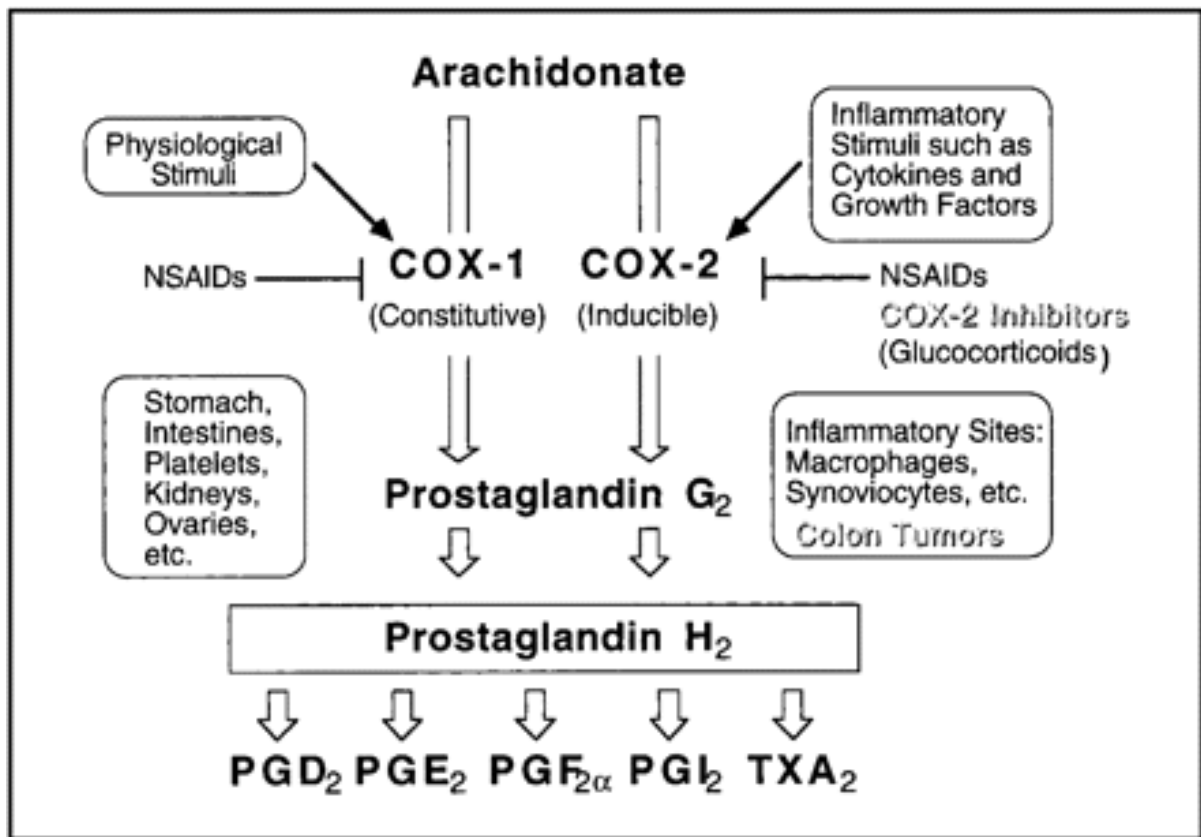
concentración de inhibidor a la cual una enzima exhibe el 50% de su actividad máxima (=su actividad máxima está inhibida en un 50%)

Si las medidas de  $\frac{v_I}{v_0}$  se hacen con  $[S] \ll K_M$  entonces la  $[CI_{50}] = K_I$

# CICLOOXIGENASAS

## dianas de los AINES



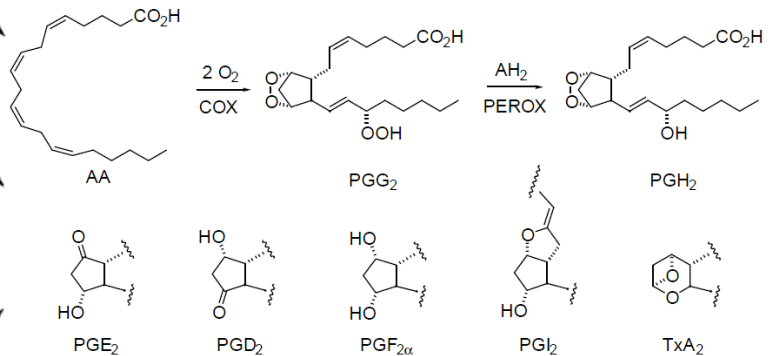


DFP = 3-(2-propiloxi)-4-(4-metilsulfonilfenil)-5,5-dimetilfuranona

> 50-fold COX-2 selective

5- to 50-fold COX-2 selective

< 5-fold COX-2 selective



Timothy D. Warner, Francesco Giuliano, Ivana Vojnovic, Antoaneta Bukasa, Jane A. Mitchell, and John R. Vane

Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: A full in vitro analysis.

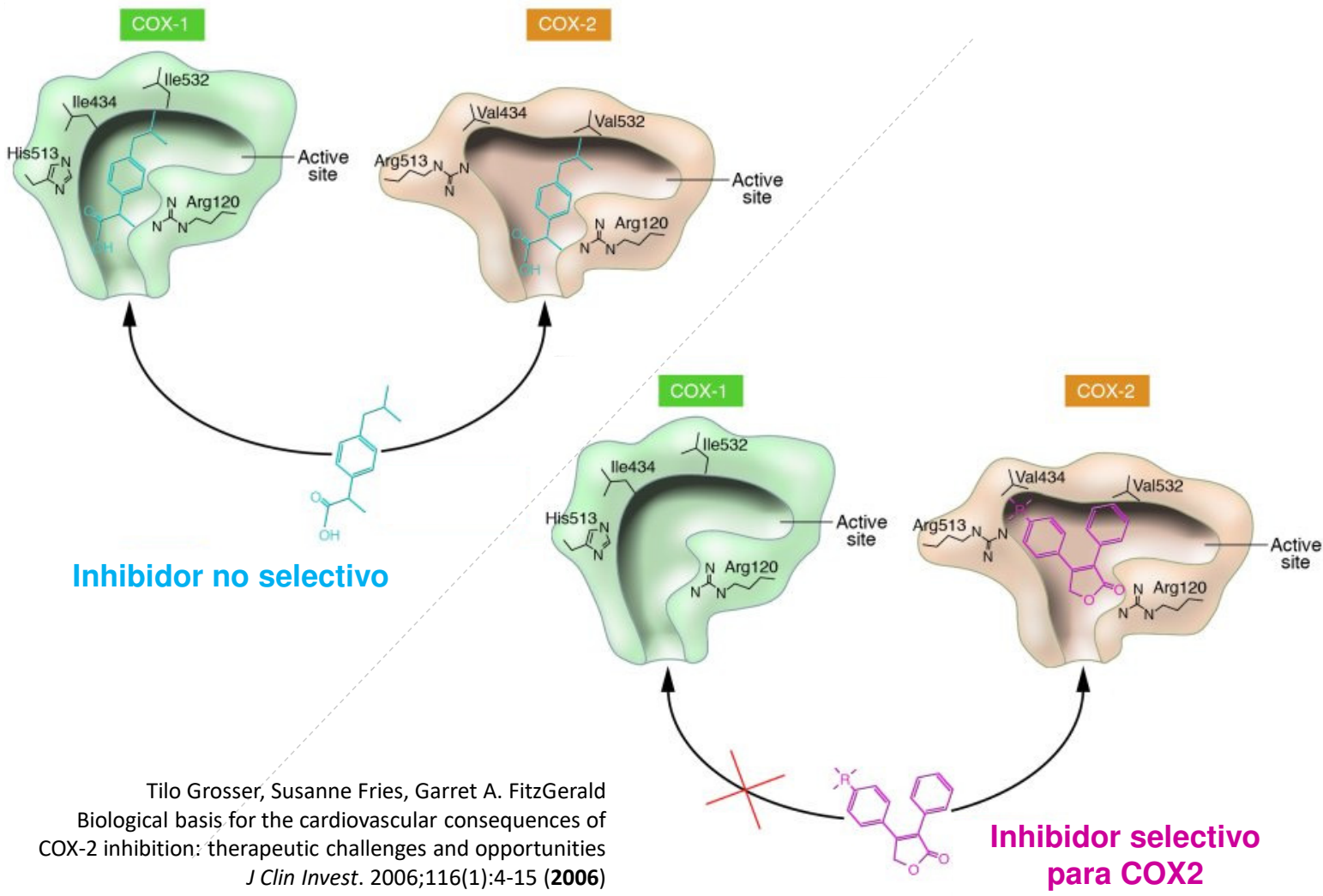
PNAS 1999 96: 7563-7568

*Las letras en cursiva denotan compuestos con muy baja potencia.*

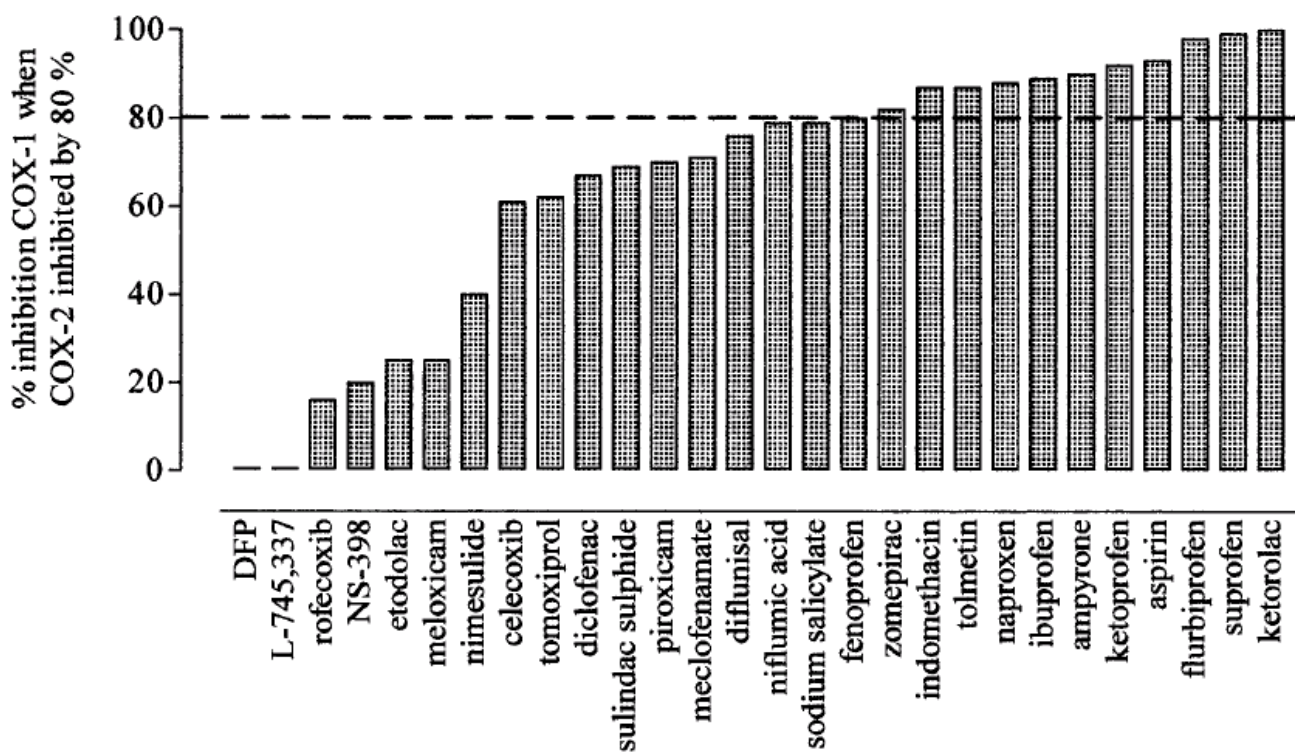
La "línea 0" indica **equipotencia**, es decir, un cociente (o razón) de 1 entre las  $CI_{80}$  = **ausencia de selectividad**

→ logaritmo del cociente entre las  $CI_{80}$  determinadas frente a COX-2 y COX-1 para todos los agentes ensayados (**la  $CI_{80}$  es la concentración a la cual se inhibe la actividad enzimática en un 80%**).

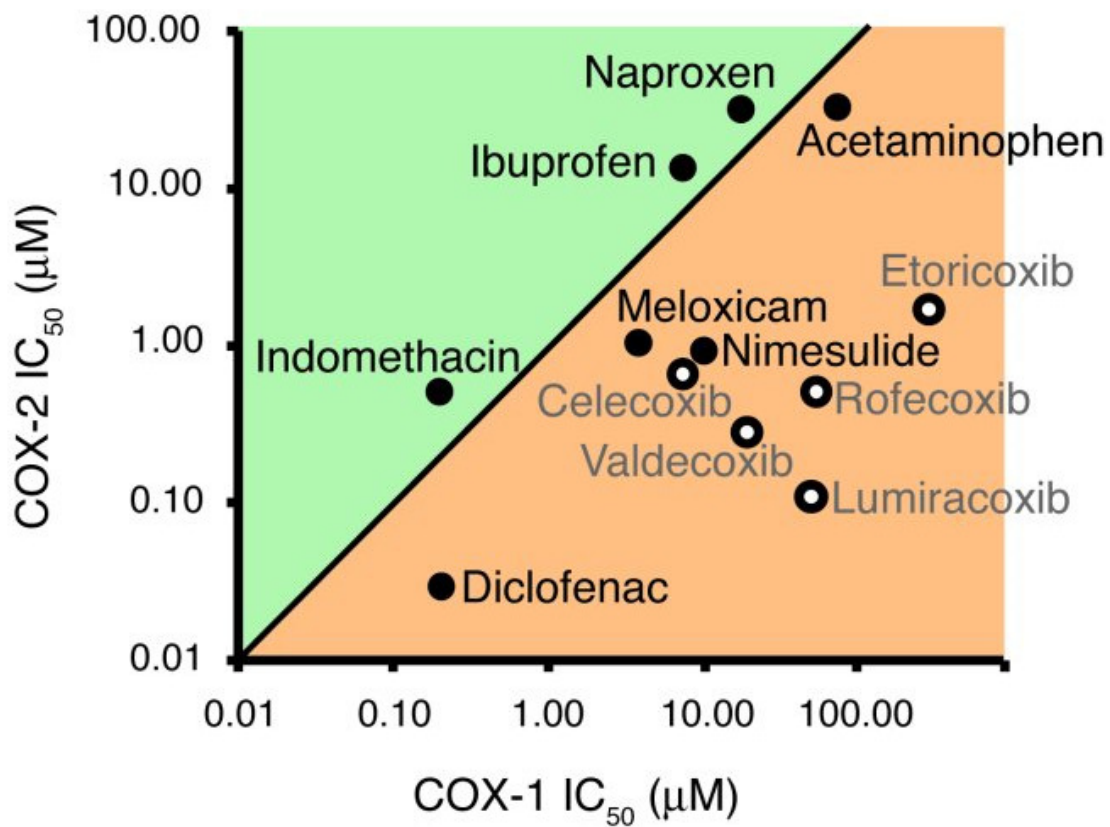




**SELECTIVIDAD:** Análisis del porcentaje de inhibición de COX-1 cuando COX-2 está inhibida en un 80%

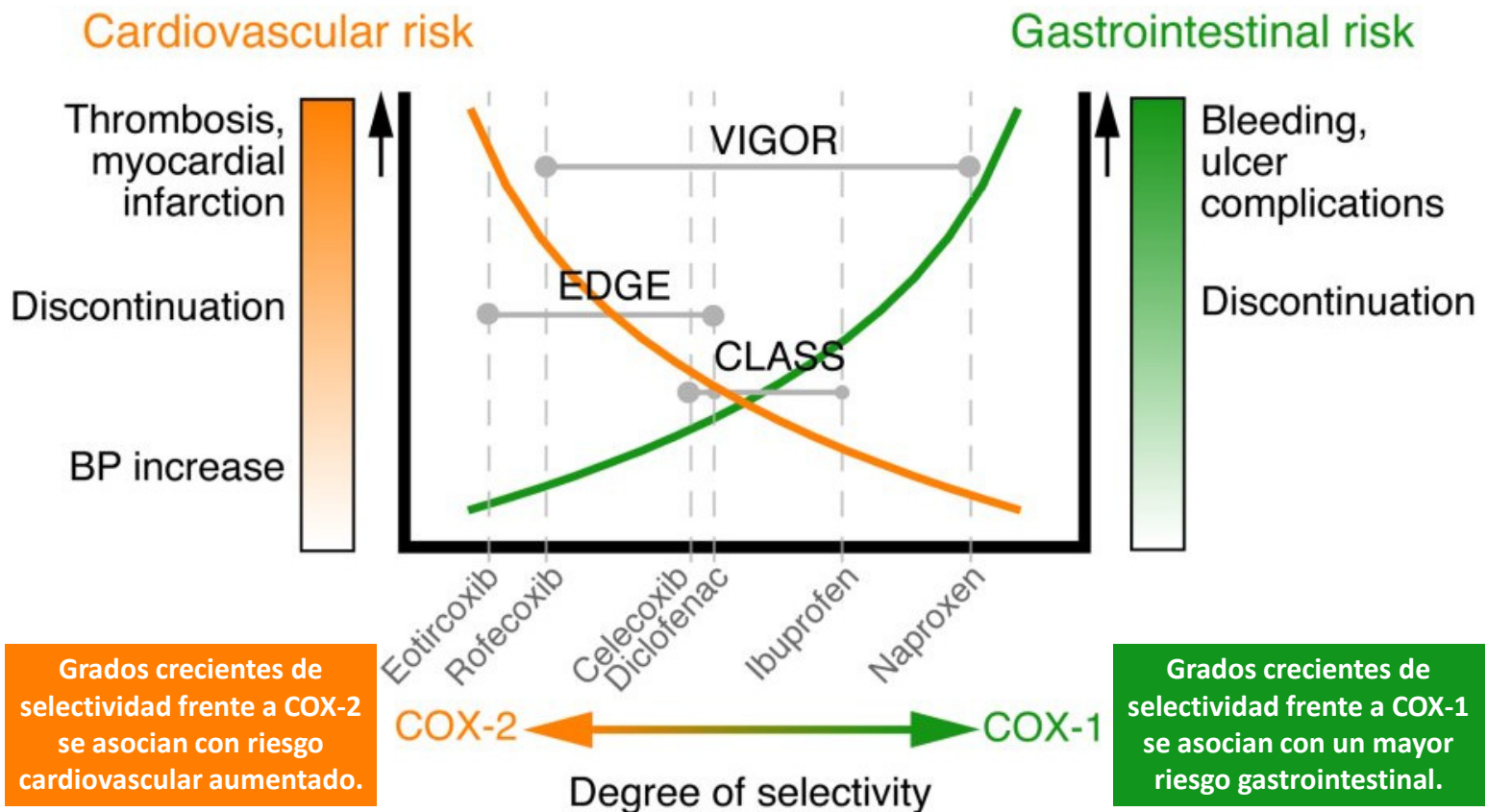


La línea de puntos indica **equiactividad**, es decir, un 80% de inhibición de la COX-1: si la altura de la barra coincide con esta línea, el compuesto no es selectivo; si lo sobrepasa, inhibe mejor a la COX-1 que a la COX2 (i.e. selectivo para COX-1); si está por debajo, la inhibición es preferencial o selectiva por la COX-2.



## Espectro de selectividad para los inhibidores de COX

Tilo Grosser, Susanne Fries, Garret A. FitzGerald  
 Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities  
*J Clin Invest.* 116(1):4-15 (2006)



**VIGOR:** Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research  
**CLASS:** Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study  
**EDGE:** Etoricoxib versus Diclofenac Sodium Gastrointestinal Tolerability and Effectiveness

Tilo Grosser, Susanne Fries, Garret A. FitzGerald  
 Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities  
*J Clin Invest.* 2006;116(1):4-15 (2006)

**ENUNCIADO:** Las capacidades inhibitoras de los fármacos A, B y C sobre las enzimas ciclooxigenasa 1 (COX-1) y ciclooxigenasa 2 (COX-2) aparecen reflejadas en la siguiente tabla:

<u>FÁRMACO</u>	<u>CI<sub>50</sub> COX-1</u>	<u>CI<sub>50</sub> COX-2</u>
A	1 μM	0,05 μM
B	0,5 μM	2 μM
C	0,2 μM	0,2 μM

(1) El significado de la CI<sub>50</sub> en un ensayo enzimático es: *la concentración de fármaco a la cual una enzima exhibe el 50% de su actividad máxima (=su actividad máxima está inhibida en un 50%). [NO se debe confundir con la concentración de fármaco que produce un desplazamiento del 50% de radioligando unido a sus receptores – ¡en otro tipo de experimento!].*

(2) El orden de **potencias** frente a la COX-1 es:

*C > B > A*

y frente a la COX-2:

*A > C > B*

porque:

*la potencia está inversamente relacionada con la CI<sub>50</sub>, ya que un fármaco es más potente cuanto menor es la concentración a la que inhibe la actividad de la enzima en un 50%.*

(3) El orden de **selectividad** frente a COX-2 es:

*A > C > B*

porque:

*si hacemos el cociente CI<sub>50</sub> [COX-1]:CI<sub>50</sub> [COX-2] podemos observar que A es 20 veces más selectivo por la COX-2 (CI<sub>50</sub> más baja) que por la COX-1; C no es selectivo (inhibe por igual a las dos isoformas); y B es 4 veces más selectivo por COX-1 que por COX-2 (resultado de hacer el cociente CI<sub>50</sub> [COX-2]:CI<sub>50</sub> [COX-1]).*

(4) Proponga algunos ejemplos de AINE utilizados en la clínica que se ajusten al perfil bioquímico de los fármacos A, B y C, explicando sus posibles ventajas e inconvenientes desde un punto de vista terapéutico:

A: *rofecoxib, celecoxib, nimesulida*

B: *ibuprofeno, ketorolaco*

C: *salicilato sódico, fenoprofeno*

*Como la inhibición de la COX-1 se asocia a ulcerogenicidad, los AINE más selectivos frente a COX-2 utilizados como antiinflamatorios presentan una mejor tolerancia y menos efectos secundarios gastrointestinales.*