

# Farmacología y Farmacoterapia I

## Grado en Farmacia - UAH

### Tema 7 (curso 2021-2022)

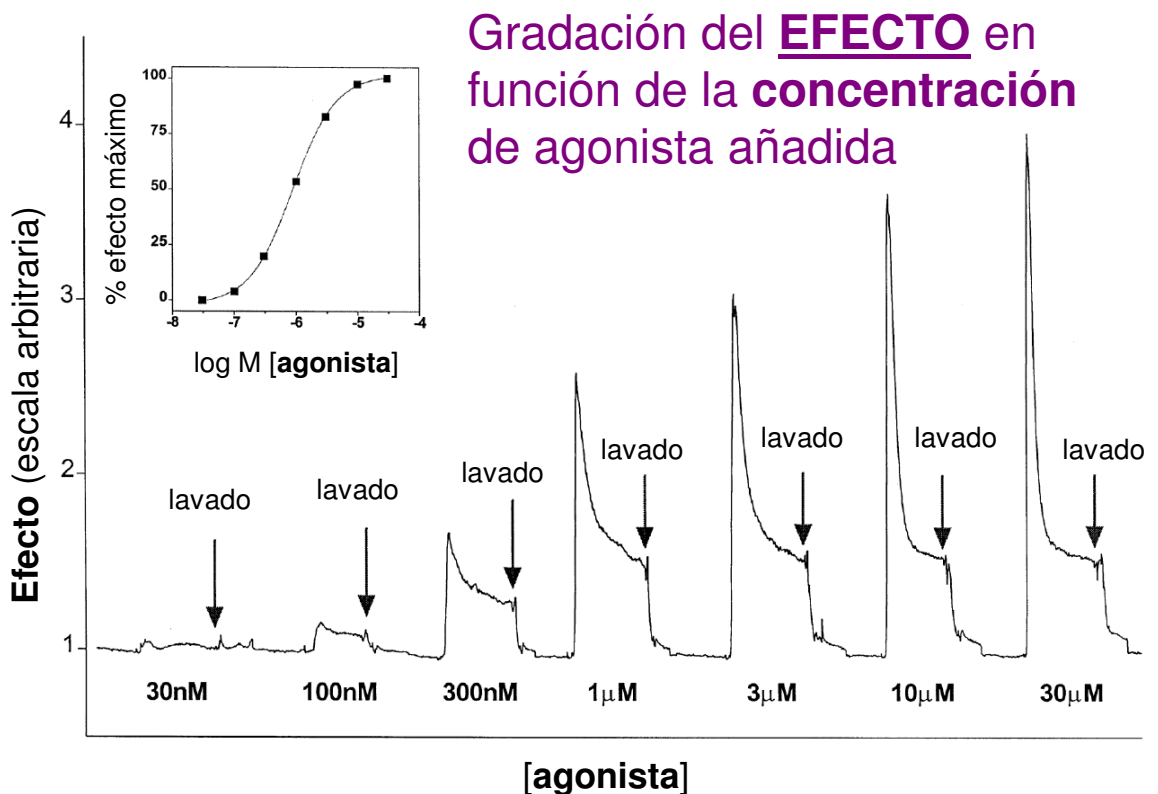
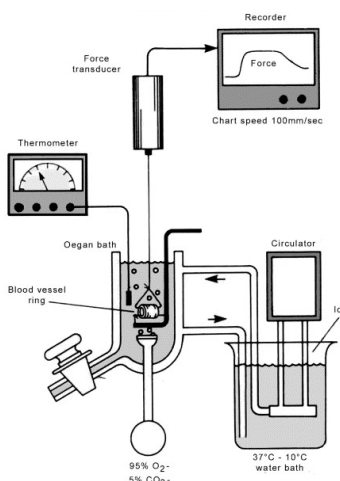
Análisis cuantitativo de las relaciones concentración-efecto y dosis-respuesta.

Medida de la afinidad, eficacia y grado de antagonismo.

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



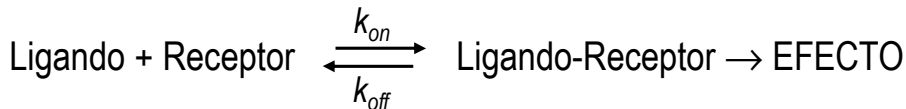
#### RESPUESTAS GRADUALES



Resultados de un típico experimento farmacológico en el que se mide la dependencia de un **efecto biológico** (por ejemplo, contracción, secreción, cambios de conductancia a iones, o producción de un segundo mensajero) con la **concentración** de agonista añadida. Entre adiciones sucesivas de agonista existe un período de lavado de varios minutos. La **curva sigmoidea** de la gráfica representa cada respuesta individual como **porcentaje del efecto máximo** en función del **logaritmo** de cada concentración de agonista utilizada.

# Teoría OCUPACIONAL simple: el efecto es proporcional a la fracción de receptores ocupados

“The general aim ... has been to determine the extent to which the effects produced by drugs on cells can be interpreted as processes following known laws of *physical chemistry*”

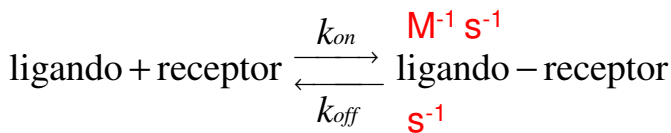


$$K_d = \frac{k_{\text{off}}}{k_{\text{on}}} = \frac{[\text{Ligando}] \cdot [\text{Receptor}]}{[\text{Ligando-Receptor}]}$$



Alfred J. Clark (1937)

General Pharmacology: Heffter's Handbuch d. exp. Pharmacologie (Ergband 4), Springer.



## OCUPACIÓN

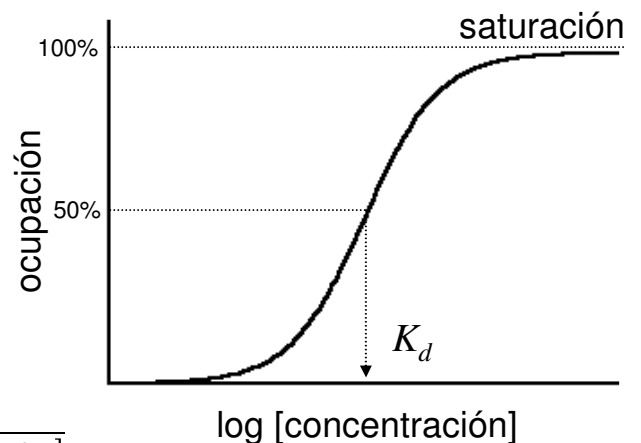
En el **equilibrio (estado estacionario)**:

$$[\text{ligando}] \cdot [\text{receptor}] \cdot k_{\text{on}} = [\text{ligando} - \text{receptor}] \cdot k_{\text{off}}$$

$$\frac{[\text{ligando}] \cdot [\text{receptor}]}{[\text{ligando} - \text{receptor}]} = \frac{k_{\text{off}}}{k_{\text{on}}} = K_d \text{ M}$$

$$\text{ocupación fraccional} = \frac{[\text{ligando} - \text{receptor}]}{[\text{receptores totales}]} = \frac{[\text{ligando} - \text{receptor}]}{[\text{receptor}] + [\text{ligando} - \text{receptor}]}$$

$$[\text{receptor}] = \frac{K_d [\text{ligando} - \text{receptor}]}{[\text{ligando}]} \rightarrow \frac{[\text{ligando} - \text{receptor}]}{[\text{receptores totales}]} = \frac{[\text{ligando}]}{K_d + [\text{ligando}]}$$



$$\frac{[LR]}{[R_T]} = \frac{[L]}{K_d + [L]}$$

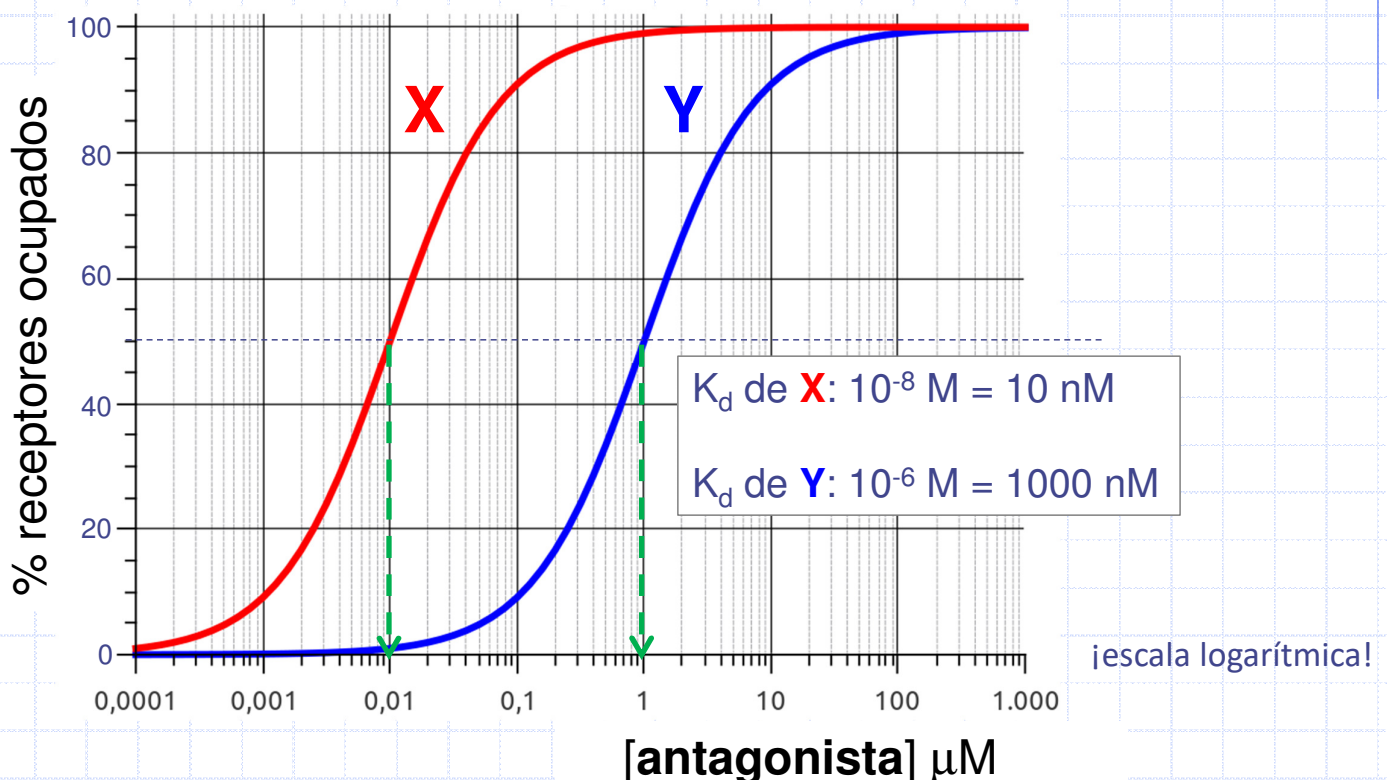
**Isoterma de adsorción de Langmuir**, que representa la **fijación del ligando a los receptores** en función de la concentración de ligando añadida. La **hipérbola** resultante se transforma en una **curva sigmoidea** en la **representación semilogarítmica**. En ocasiones se normaliza el eje de abscisas dividiendo las concentraciones por  $K_d$ , de modo que éstas se expresan como múltiplos de la **constante de disociación**.

Detalles y cálculos adicionales en: [http://farmamol.web.uah.es/PDF\\_files/Bases\\_inter\\_FR.pdf](http://farmamol.web.uah.es/PDF_files/Bases_inter_FR.pdf)

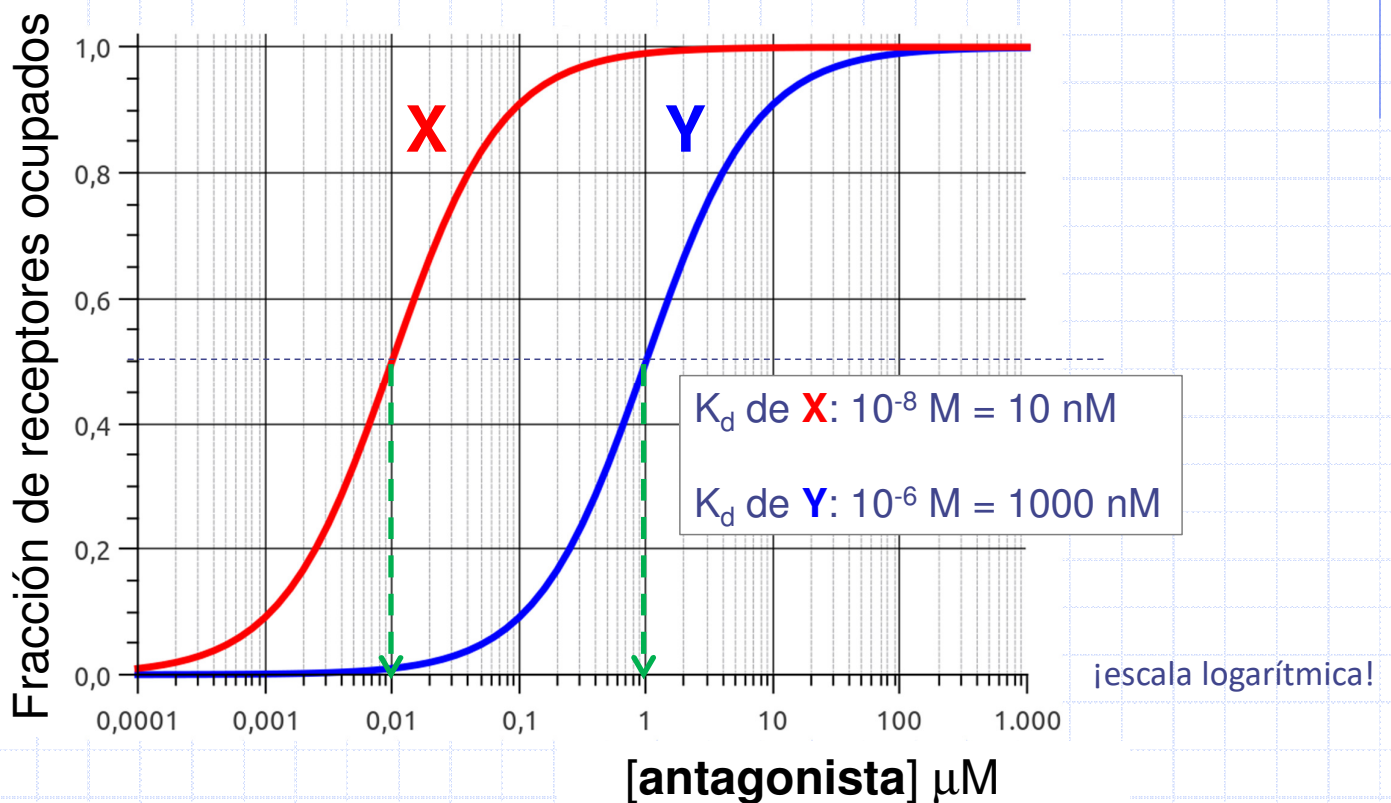
# La constante de disociación ( $K_d$ ):

- tiene **unidades de concentración** (generalmente nanomolar, nM): aquella que da lugar a una ocupación del 50% de los receptores totales
- es **inversamente proporcional a la afinidad**, *i.e.* la afinidad es mayor cuanto menor es la  $K_d$
- sirve para **comparar las afinidades** de distintos ligandos por un mismo receptor y la afinidad de un ligando por distintos receptores
- **define la potencia de los antagonistas.**

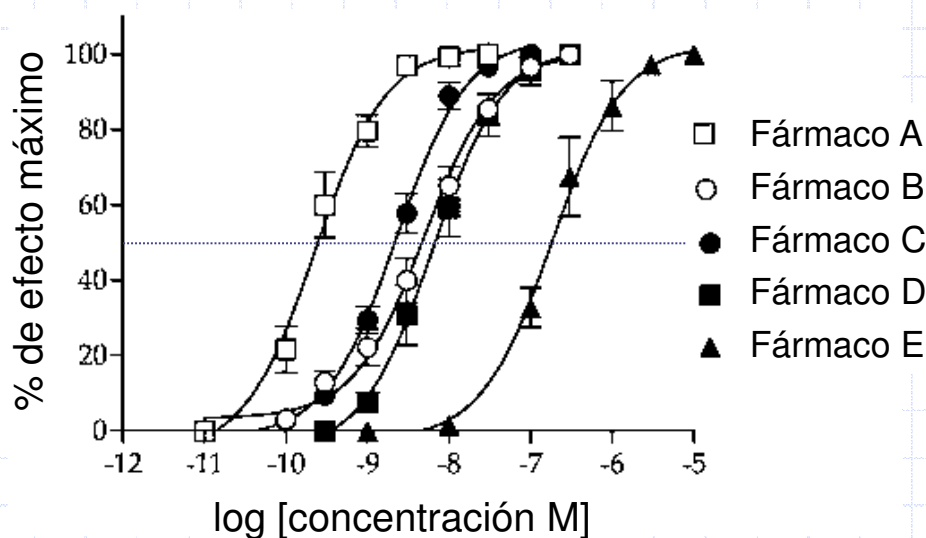
## Comparación de dos antagonistas: el más potente es aquel que demuestra mayor afinidad por el R



# Comparación de dos antagonistas: el más potente es aquel que demuestra mayor afinidad por el R



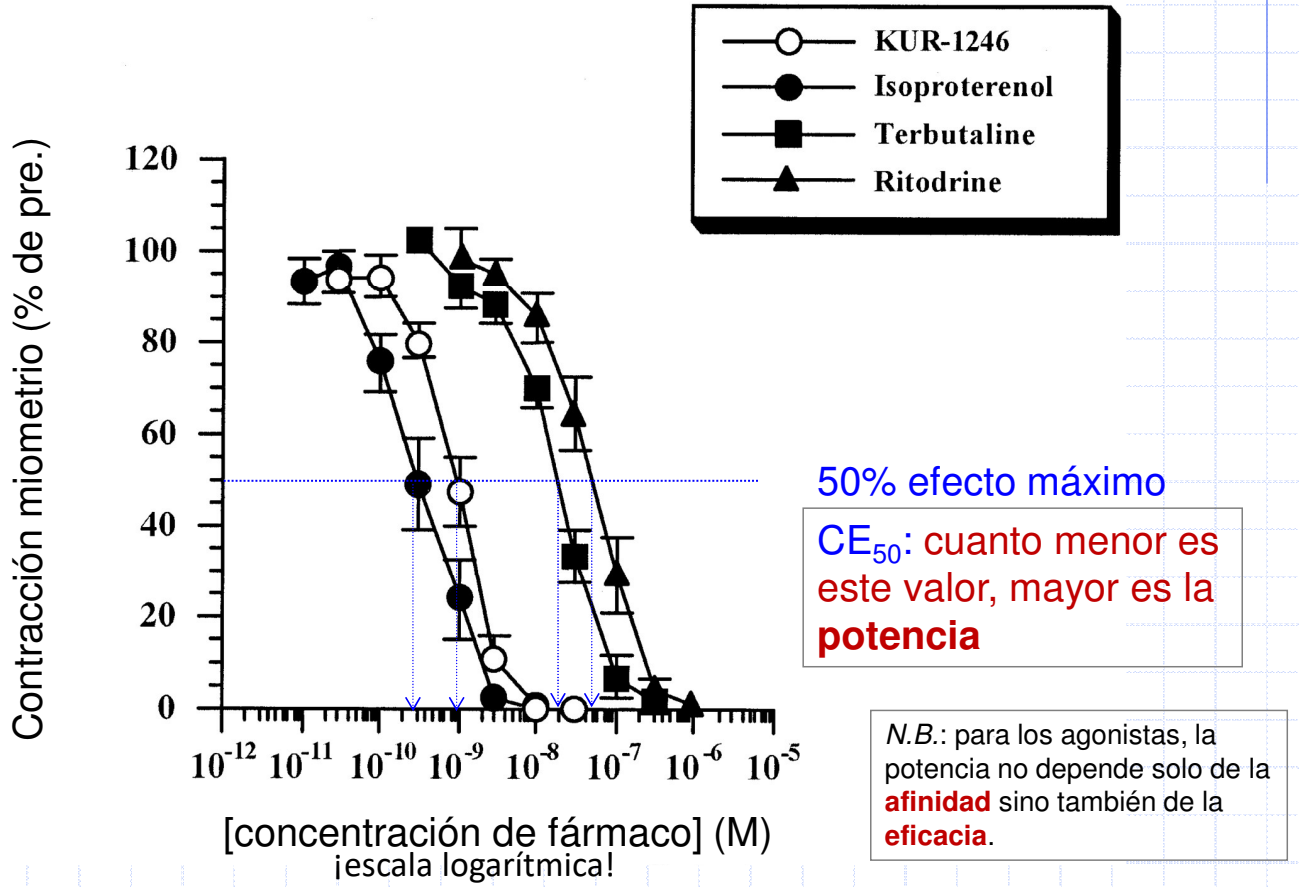
## Representación semilogarítmica de las curvas concentración-efecto para una serie de fármacos



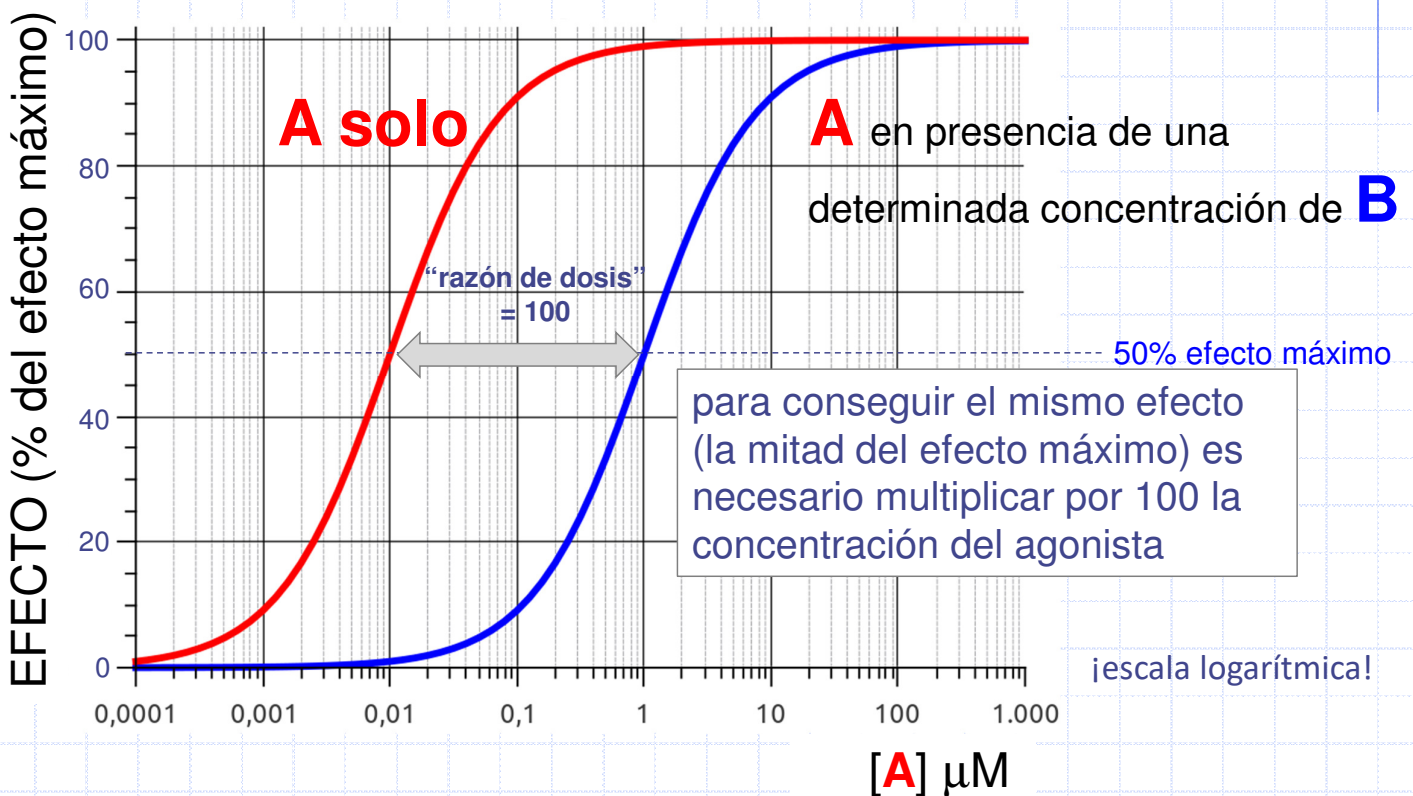
Cada punto viene representado por la media de varios experimentos  $\pm$  la desviación estándar. La línea horizontal punteada representa un **efecto igual al 50%** del efecto máximo y sirve para calcular la concentración eficaz 50 (**CE<sub>50</sub>**).

**Las potencias relativas serían en este caso: A > C > B  $\approx$  D  $\gg$  E.**

# Efecto relajante de una serie de fármacos sobre una tira de musculatura uterina

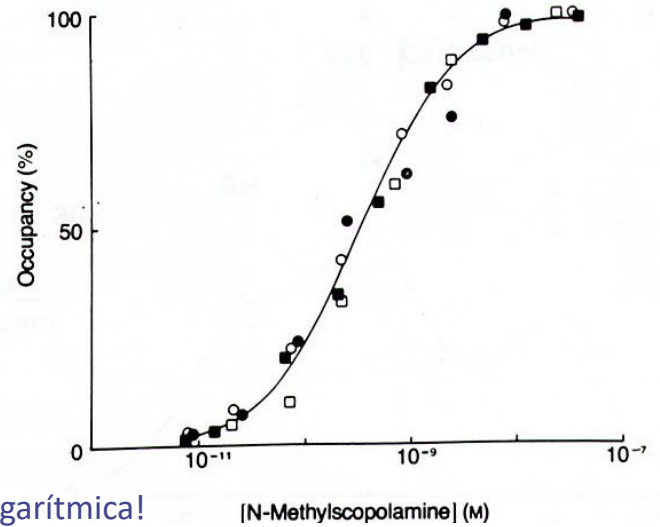
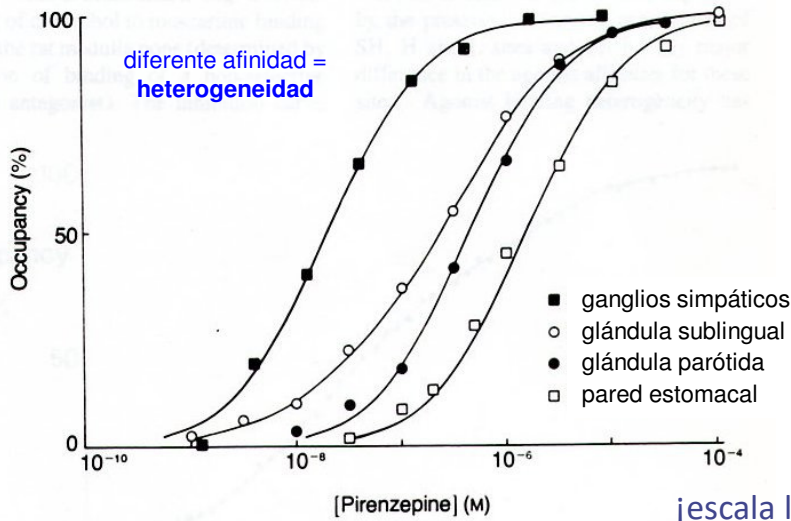


# Desplazamiento a la derecha de la curva concentración-efecto de un agonista **A** por parte de un antagonista competitivo reversible **B**

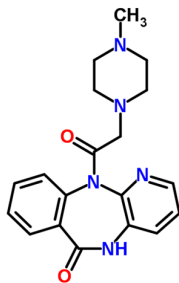




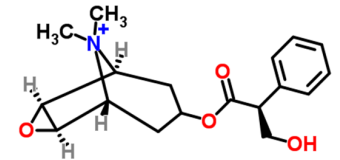
# Multiplicidad de receptores colinérgicos muscarínicos



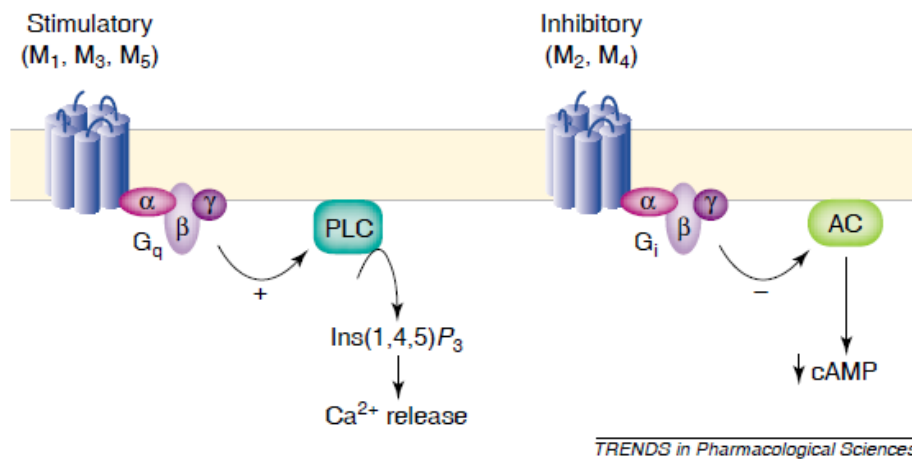
**Pirenzepina**  
antagonista colinérgico muscarínico selectivo de receptores M<sub>1</sub>



**N-metilescopolamina**  
antagonista colinérgico muscarínico no selectivo



## 5 tipos de receptores median las acciones muscarínicas de la acetilcolina



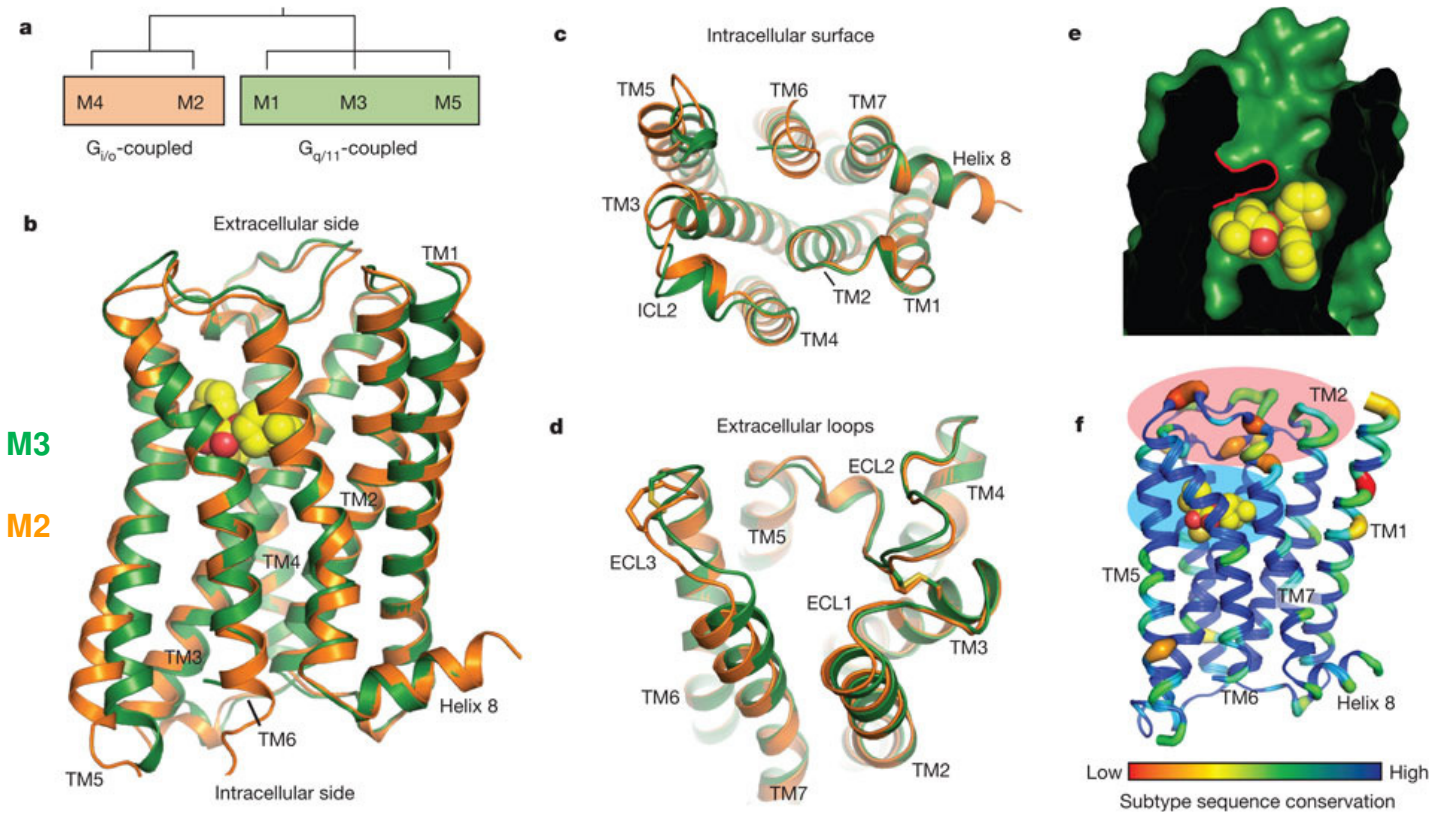
Distintos antagonistas pueden presentar afinidades ( $pK_d = -\log K_d$ ) diferentes sobre estos tipos de receptores

Table 1. Antagonist affinity estimates at muscarinic M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub>, M<sub>3</sub>, M<sub>4</sub> and M<sub>5</sub> human recombinant receptors

Antagonist <sup>b</sup>	Receptor subtype <sup>a</sup>				
	M <sub>1</sub>	M <sub>2</sub>	M <sub>3</sub>	M <sub>4</sub>	M <sub>5</sub>
4-DAMP	9.4	8.4	9.1	8.9	8.3
AQRA741	7.6	8.9	7.5	8.0	6.0
Atropine	9.0	8.8	9.3	8.9	9.2
Darifenacin	7.8	7.0	8.8	7.7	8.0
Himbacine	6.8	7.7	6.9	7.5	6.1
MT3	6.7	5.9	6.0	8.1	6.0
Methoctramine	7.5	8.7	7.0	7.6	7.0
Tripitramine	8.9	9.9	7.8	8.5	7.0
Oxybutynin	8.2	7.5	8.3	8.1	7.7
<i>p</i> -F-HHSiD	7.4	6.7	7.7	7.2	6.9
Pirenzepine	8.2	6.5	6.9	7.4	7.2
PD102807	5.6	5.4	6.1	7.7	5.3
<i>S</i> -Secoverine	8.0	7.9	7.7	7.7	6.5
Tolterodine	8.4	8.1	8.2	7.9	8.4
Zamifenacin	7.7	7.7	8.2	7.0	7.6

<sup>a</sup>Values are apparent affinity constants ( $-\log K_i$ )<sup>b</sup> derived from radioligand binding studies.  
<sup>b</sup>Abbreviations: 4-DAMP, 4-diphenylacetoxy-*N*-methylpiperidine methiodide; *p*-F-HHSiD, *para*-fluorohexahydrosiladifenidol

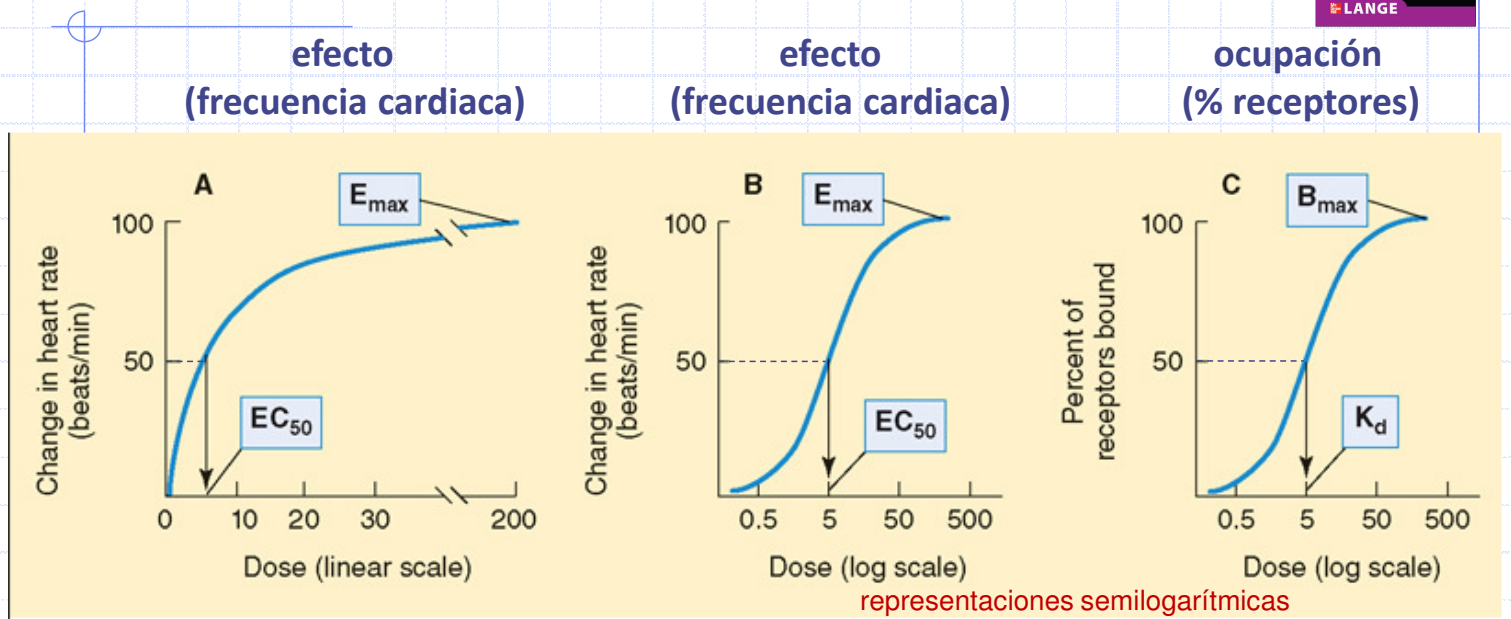
# Características estructurales semejantes de los receptores M<sub>2</sub> y M<sub>3</sub>



T. Kobayashi et al. *Nature* 482, 547–551 (2012)  
doi:10.1038/nature10867

B. Kobilka et al. *Nature* 482, 552–556 (2012)  
doi:10.1038/nature10867

# Relación entre ocupación y efecto



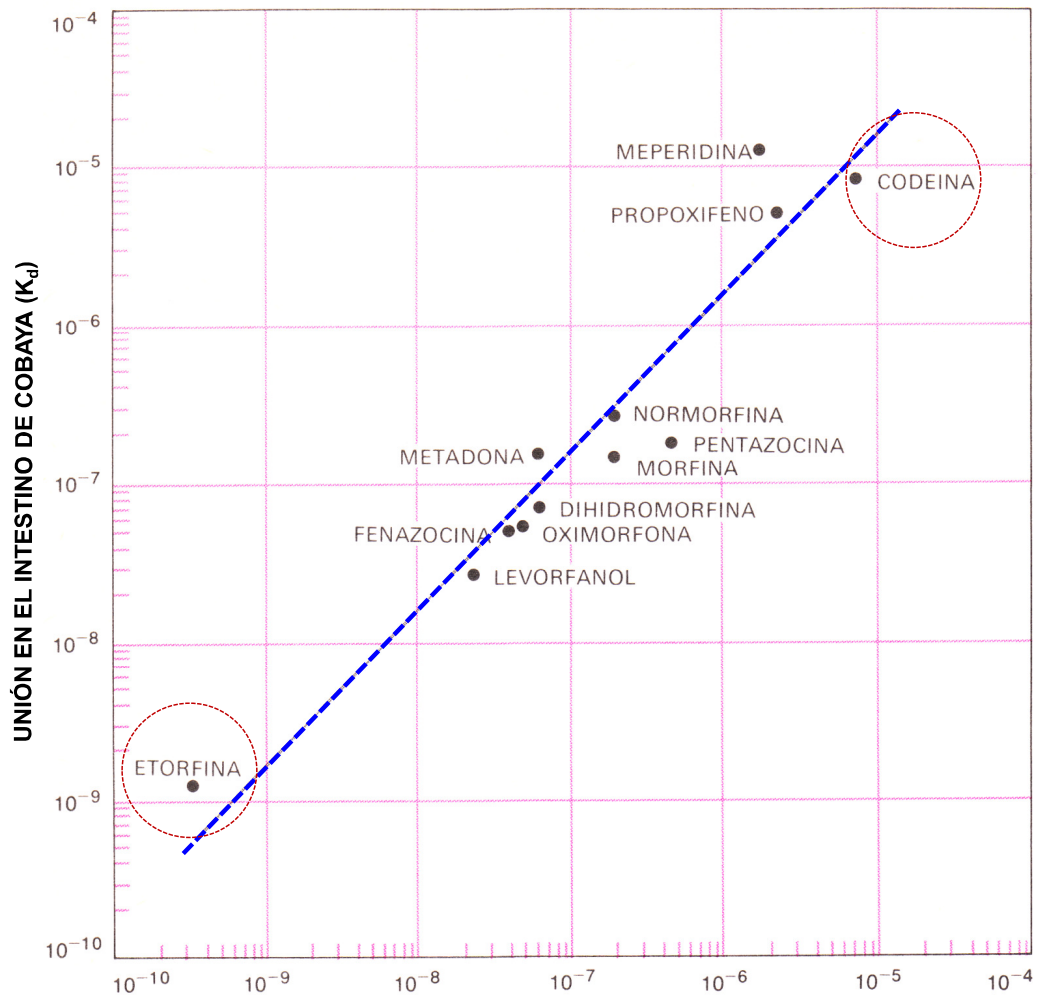
Source: Trevor AJ, Katzung BG, Kruidering-Hall M, Masters SB: *Katzung & Trevor's Pharmacology: Examination & Board Review*, 10th Edition: www.accesspharmacy.com

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

$CE_{50} = [F]$  que da lugar a un efecto igual al 50% del  $E_{m\acute{a}x}$

$K_d = [F]$  que da lugar a una ocupación del 50% de los receptores

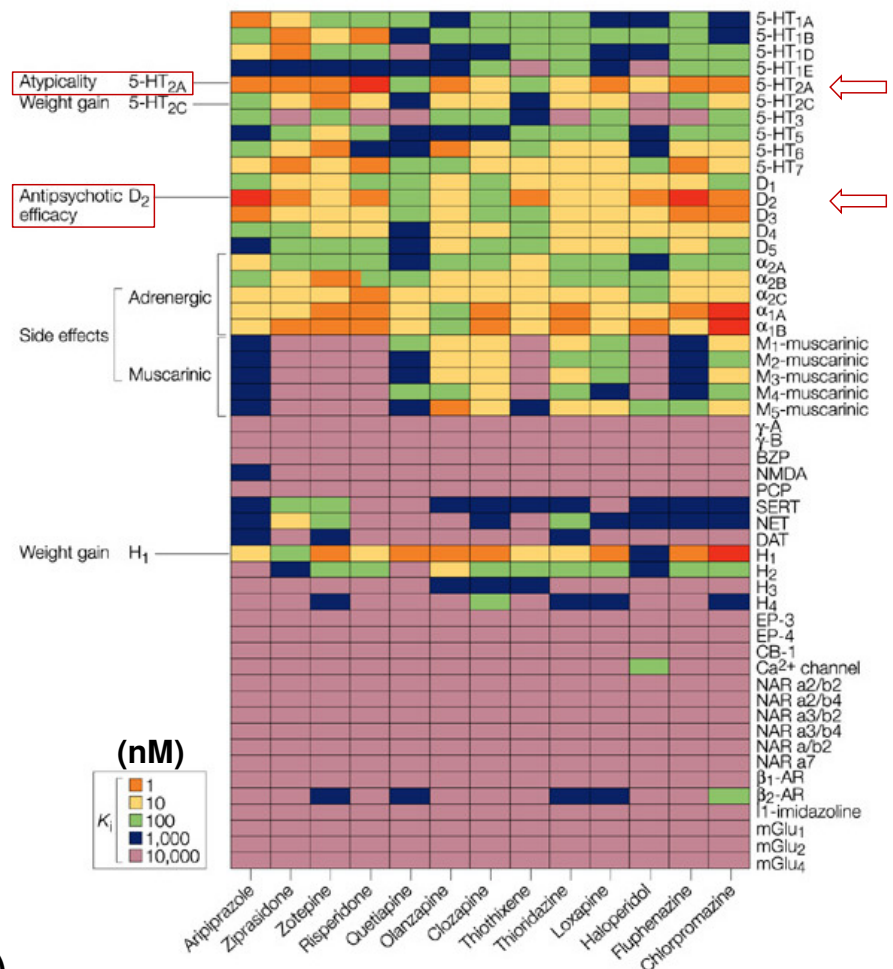
OCUPACIÓN →



EFFECTO → INHIBICIÓN DE LA CONTRACCIÓN INTESTINAL POR ESTÍMULO ELÉCTRICO ( $CI_{50}$ )

## ¿Balas mágicas o perdigones mágicos?

Representación gráfica de los valores relativos de **afinidad** ( $K_i$ ) por **diversos receptores** de una serie de psicofármacos, incluyendo antipsicóticos atípicos (clozapina, aripiprazol, ziprasidona, zotepina, quetiapina, olanzapina, risperidona) y típicos (haloperidol, clorpromazina)



National Institute of Mental Health (USA)

Psychoactive Drug Screening Program: Base de Datos PDSP (<http://pdsp.med.unc.edu/indexR.html>)



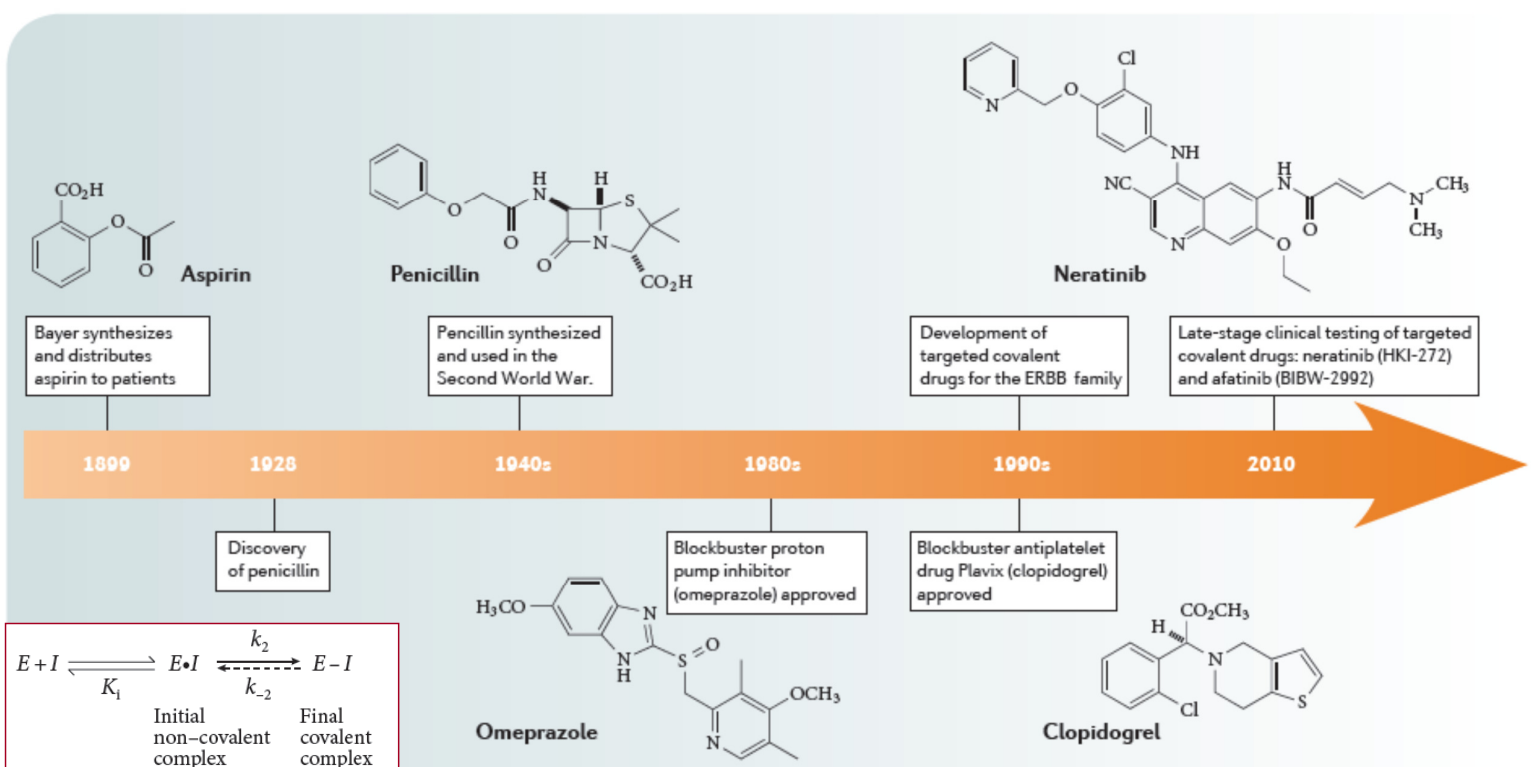
# Fármacos que utilizan mecanismos de acción que **no** requieren equilibrio

Fármaco	Diana	Tipo	$K_{off}$
Aspirina	COX-1	Irreversible	Irreversible
Omeprazol, lansoprazol	ATPasa $H^+, K^+$	Irreversible	Irreversible
Ac. clavulánico, sulbactam	$\beta$ -lactamasa	Irreversible	Irreversible
Selegilina, tranilcipromina	MAO	Irreversible	Irreversible
Vigabatrina	GABA transaminasa	Irreversible	Irreversible
Celecoxib, valdecoxib	COX-2	Pseudoirreversible	
Rivastigmina	Acetilcolinesterasa	Pseudoirreversible	> 48 h <sup>-1</sup>
<b>Finasterida</b>	5 $\alpha$ -reductasa	Basada en mecanismo	
Formestano	Aromatasa	Basada en mecanismo	
Candesartán, telmisartán	Receptor angiotensina II (AT1)	Antagonismo insuperable	~ 100 min <sup>-1</sup>
Tiotropio	Receptor muscarínico M <sub>3</sub>	Antagonismo insuperable	~ 35 h <sup>-1</sup>
Desloratadina	Receptor de histamina H <sub>1</sub>	Antagonismo insuperable	> 6 h <sup>-1</sup>
Granisetron	Receptor de serotonina 5-HT <sub>3</sub>	Antagonismo insuperable	~ 15 min <sup>-1</sup>

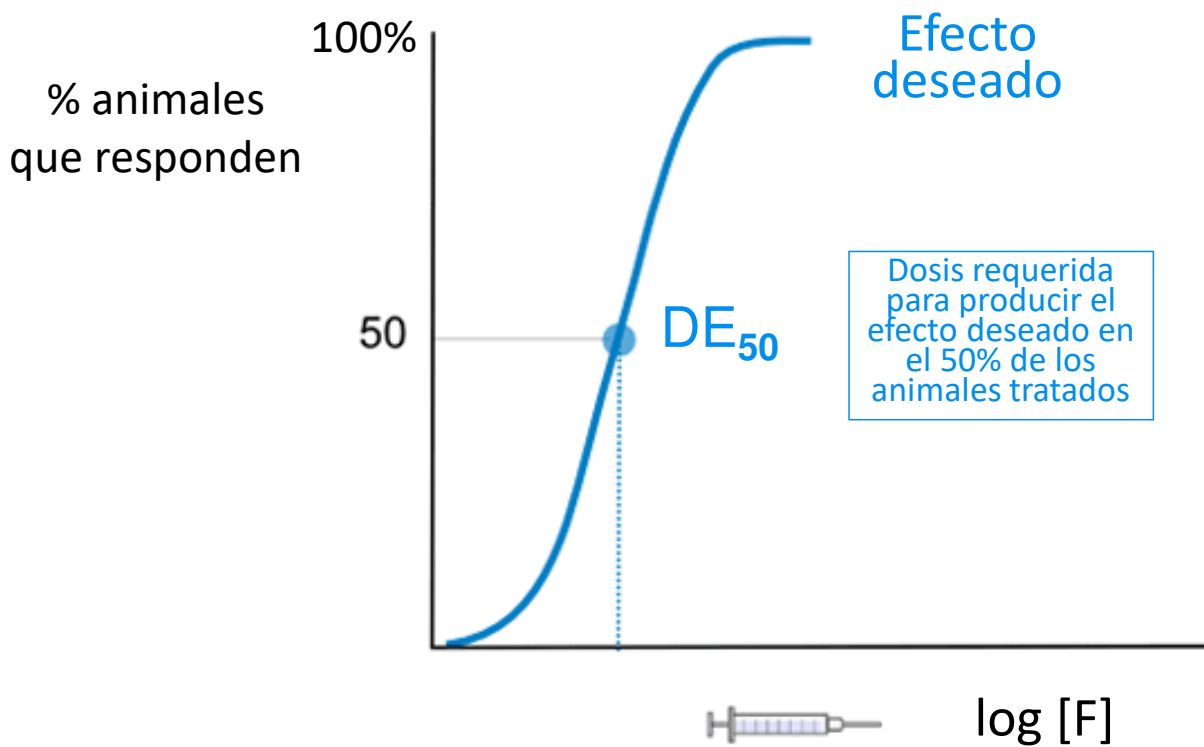
N.b.: el inverso de la  $K_{off}$  es el **tiempo de residencia**

D. C. Swinney, *Nature Rev. Drug. Discov.* (2004) 3:801-808

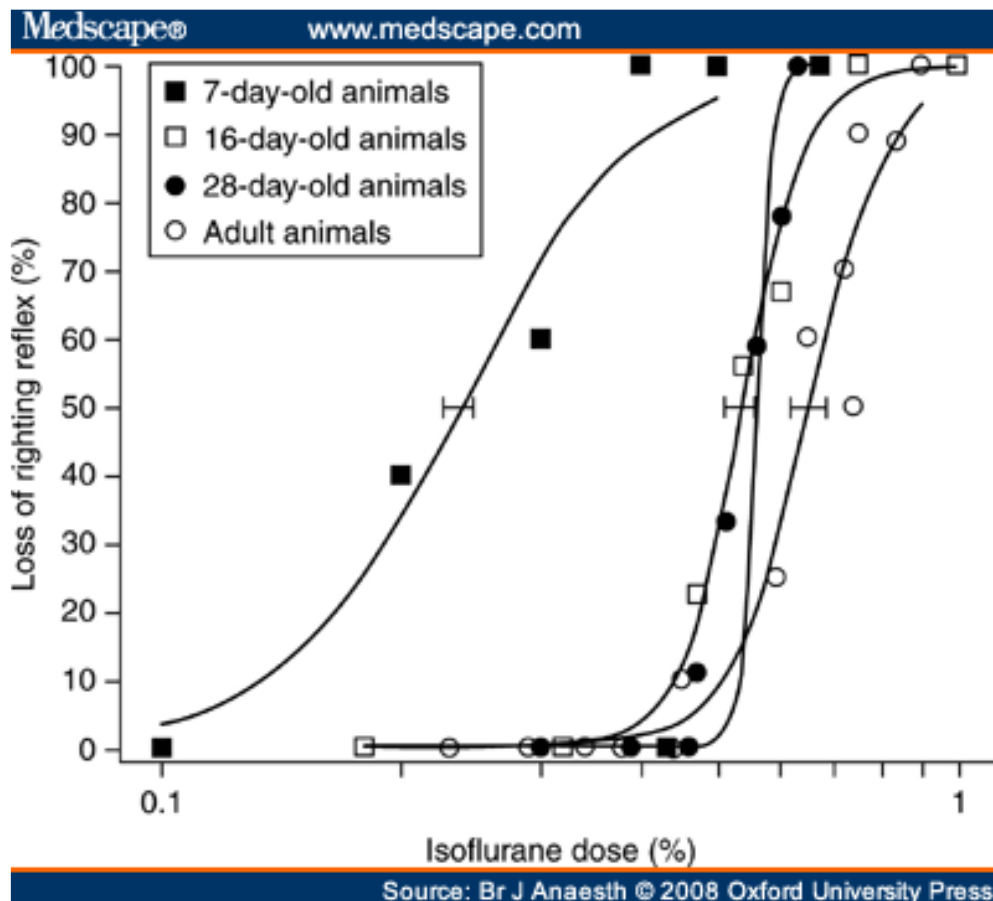
## EJEMPLOS DE FÁRMACOS QUE SE UNEN COVALENTEMENTE A SU DIANA DESARROLLADOS EN LOS ÚLTIMOS 100 AÑOS



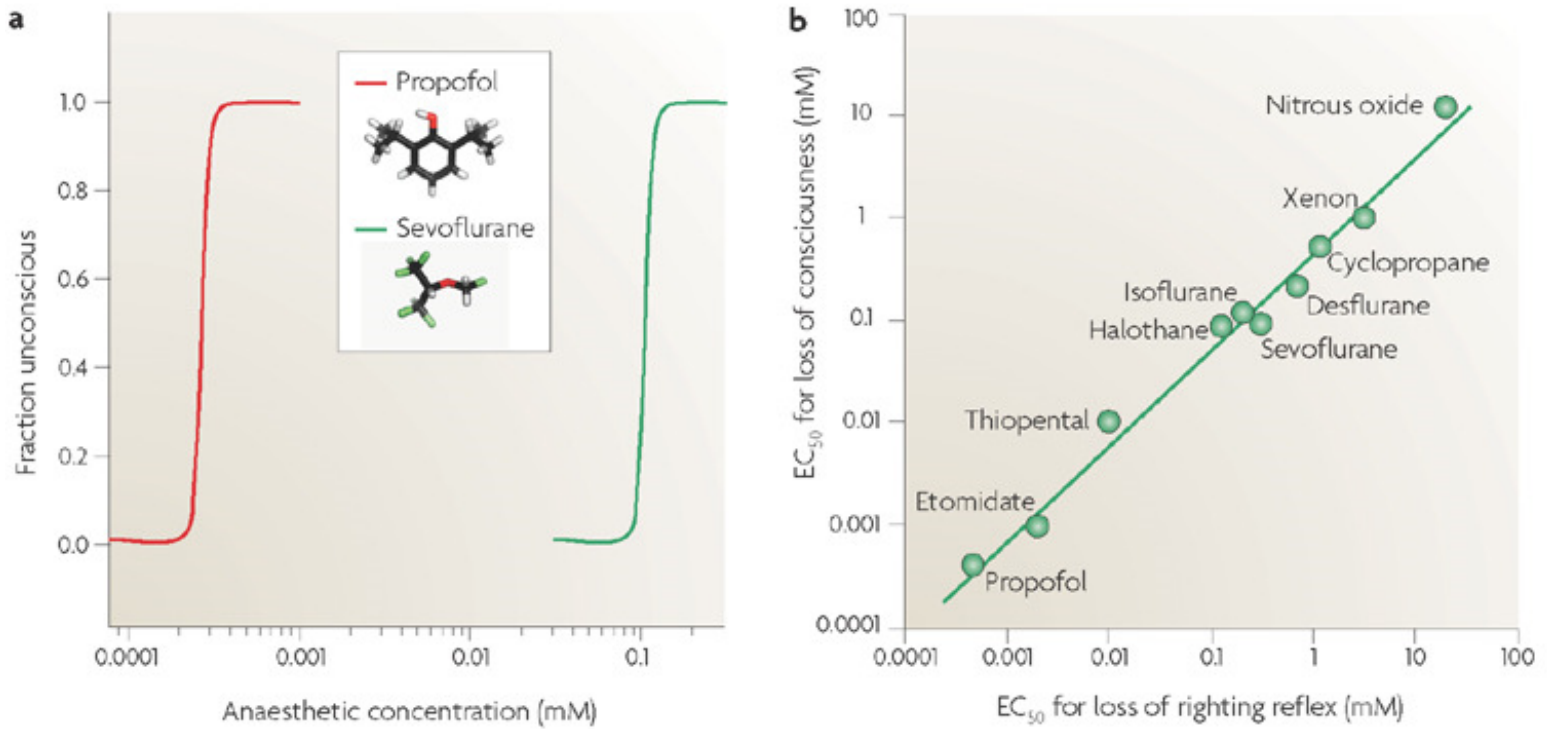
**RESPUESTAS DE  
TODO O NADA**



**RESPUESTA DE TODO O NADA:** pérdida del reflejo de enderezamiento en ratas por un anestésico general



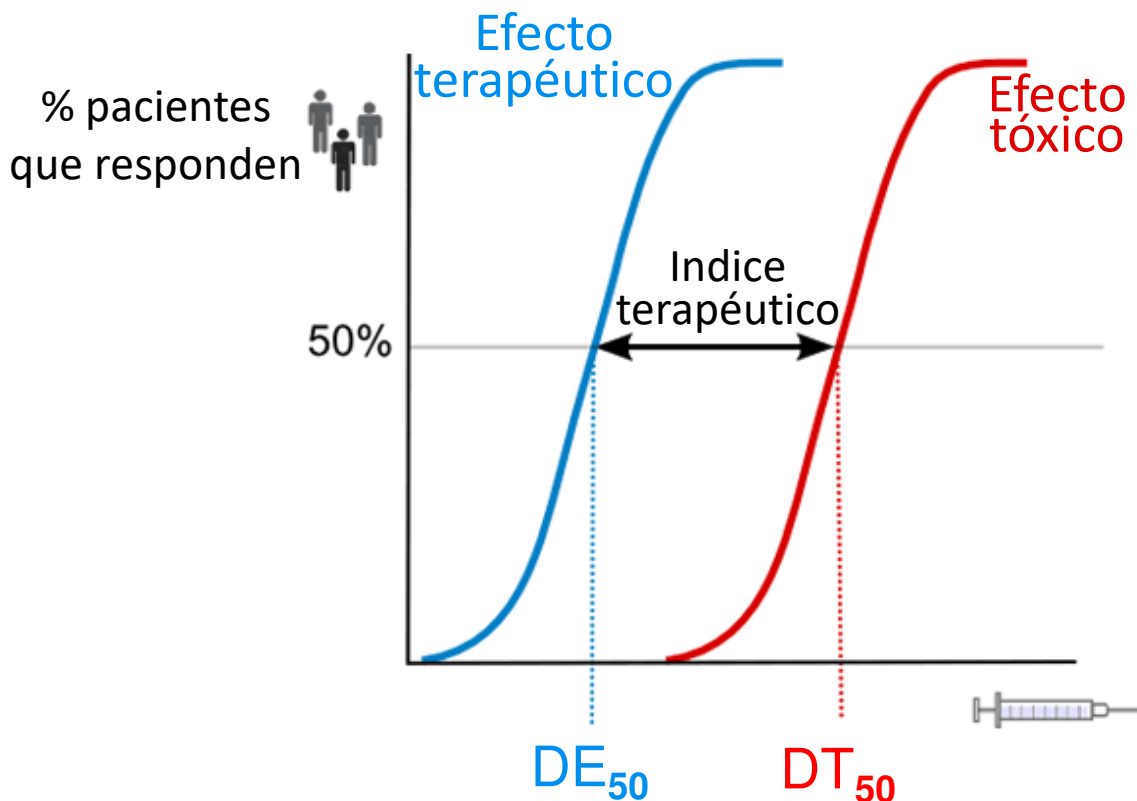
La pérdida de conciencia en los seres humanos tiene lugar en un intervalo muy estrecho de concentraciones anestésicas (a) y se correlaciona con la pérdida del reflejo de enderezamiento en roedores (b).



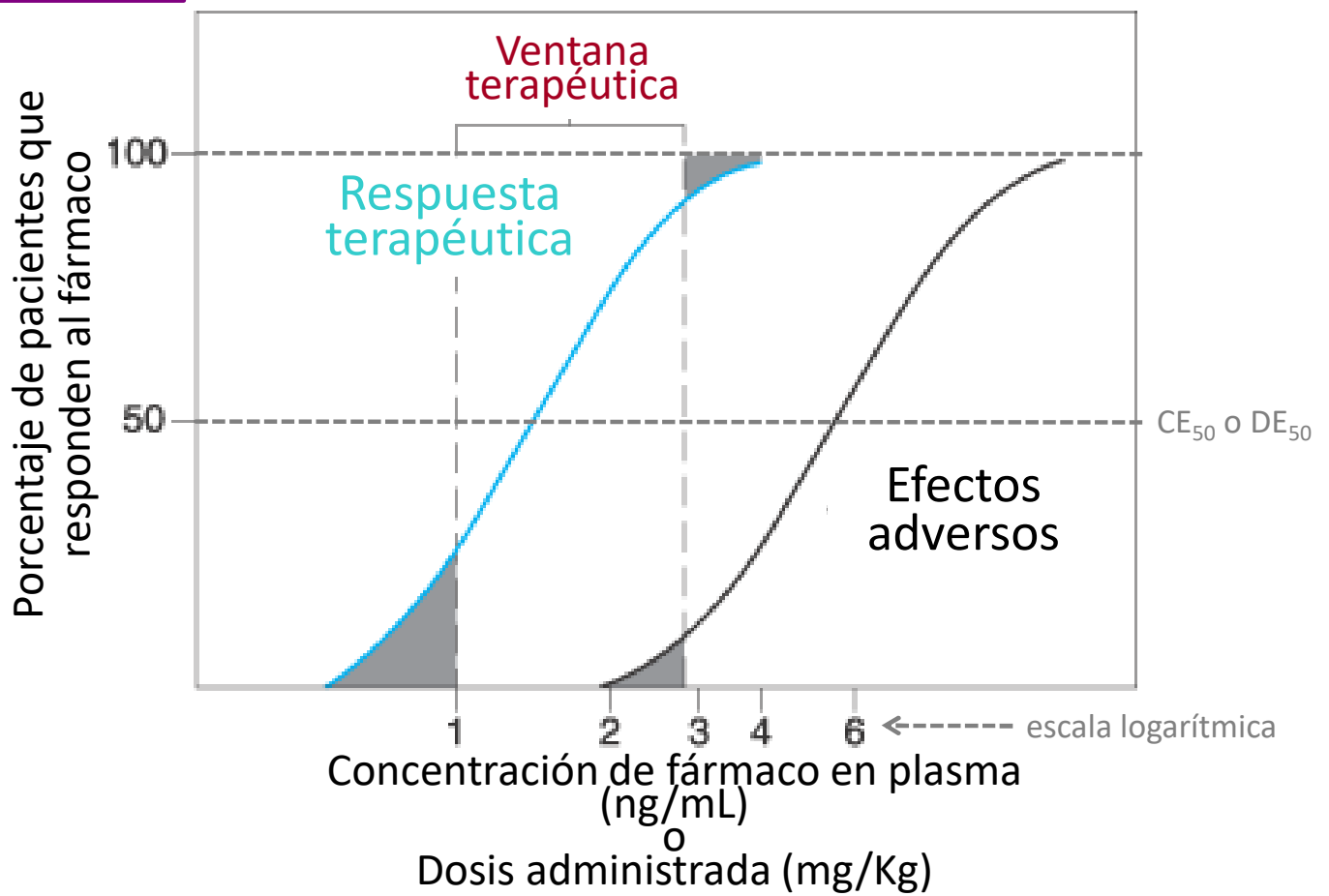
General anaesthesia: from molecular targets to neuronal pathways of sleep and arousal  
 Nicholas P. Franks  
*Nature Reviews Neuroscience* 9, 370-386 (May 2008)

Nature Reviews | Neuroscience

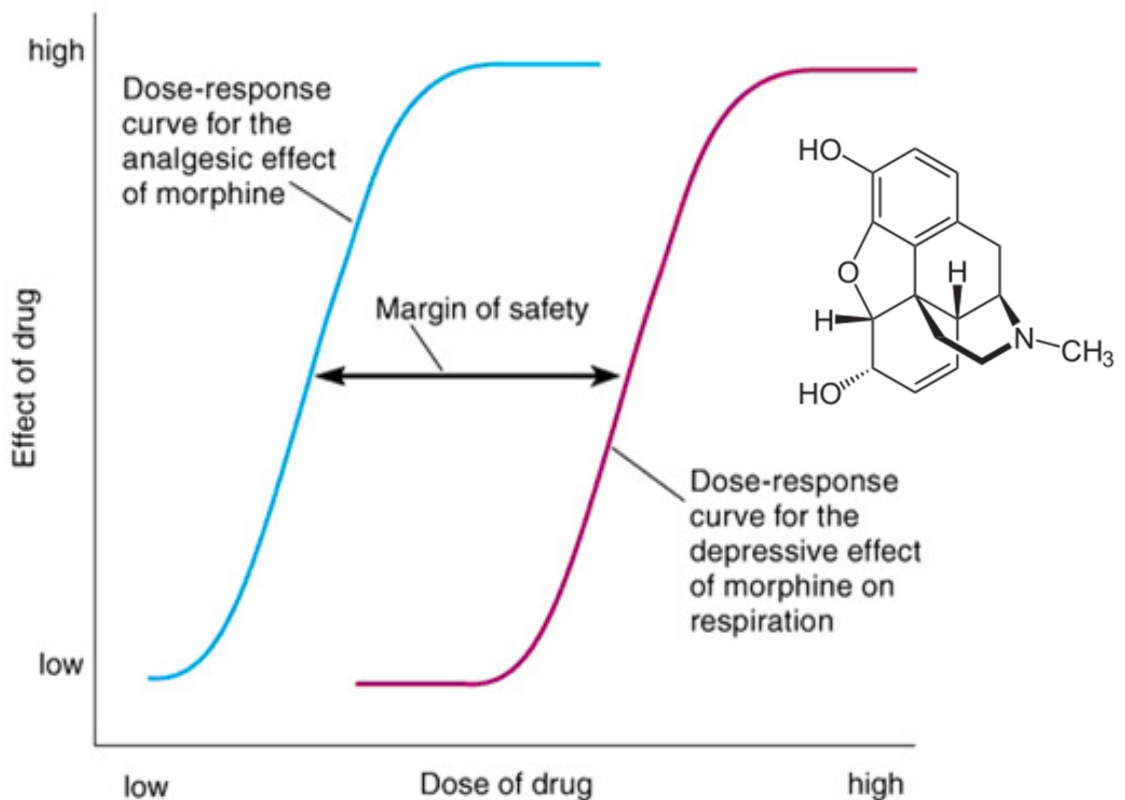
**RESPUESTAS DE TODO O NADA**



**RESPUESTAS DE  
TODO O NADA**

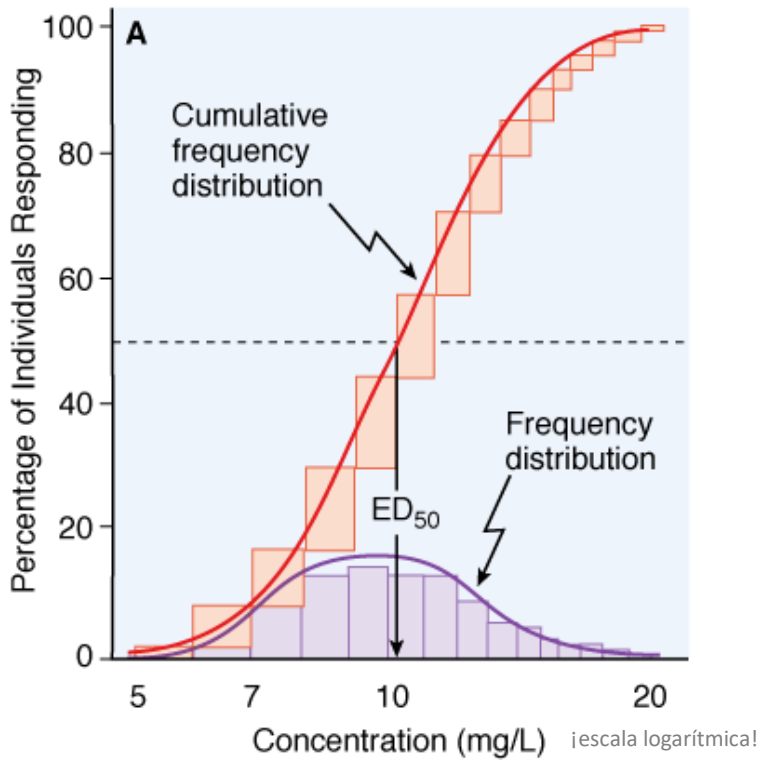


► **Dose-Response Curves for the Analgesic and Depressant Effects of Morphine**



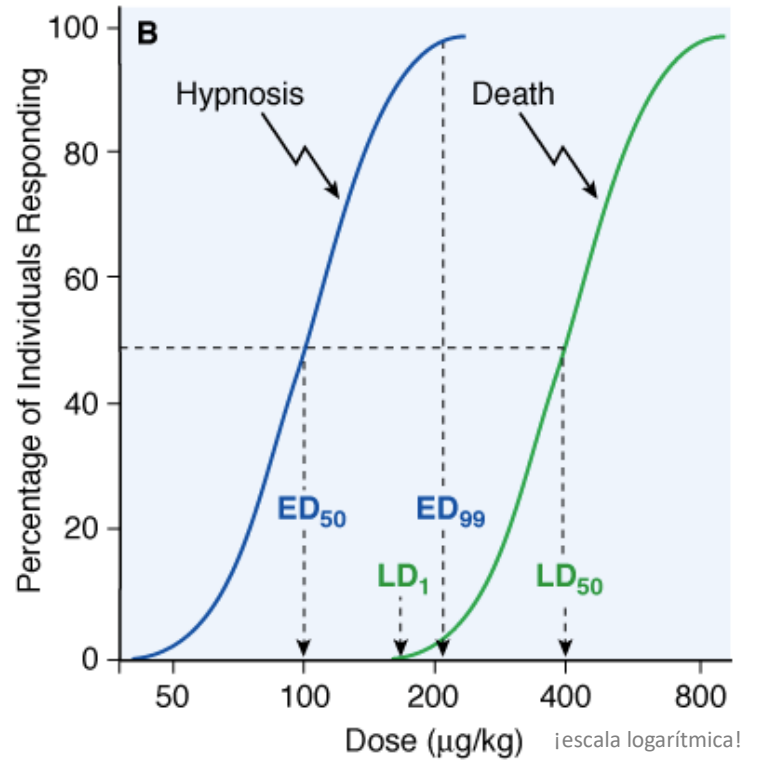


**Distribución de frecuencias vs.  
Distribución acumulativa de  
frecuencias**



Índice terapéutico (en animales)\*

Therapeutic Index:	$\frac{LD_{50}}{ED_{50}} = \frac{400}{100} = 4$
--------------------	---



\*Este índice en seres humanos se calcula utilizando la DT<sub>50</sub> en lugar de la DL<sub>50</sub>

**DE<sub>50</sub> vs. DE<sub>99</sub>**