

FARMAKOLOGI

FARMAKOLOGI ÄR STUDIEN OM DROGER/SUBSTANSER SOM SKAPAR FÖRÄNDRINGAR I KROPPEN.

KARAKTÄRISERAS AV DERAS:

- STRUKTUR, TARGET OCH MEKANISMER AV AKTION.
- FÖRDELNING I OCH HANTERING AV KROPPEN.
- EFFEKTER PÅ KROPPEN. EFFICACY OCH TOXICITY.

BEGRENSNINGAR

- FARMAKOLOGI. STUDIEN AV SUBSTANSER SOM INTERAGERAR MED LEVANDE SYSTEM FÖR ATT SKAPA EFFEKT.
- TOXIKOLOGI. MOTSATT / SKADLIG EFFEKT AV DROGER/ SUBSTANSER.

FDA:S DEFINITION AV DROGER

- EN SUBSTANS IGENKÄND AV EN OFFICIELL FARMAKOPÉ ELLER FORMELSAMLING(?)
- SUBSTANS AVSEDD FÖR ANVÄNDNING VID DIAGNOSTICERING, BOTEMEDEL, LINDRING, BEHANDLING ELLER FÖREBYGGANDE MOT SJUKDOM.
- SUBSTANS AVSEDD ATT PÅVERKA STRUKTUREN ELLER NÅGON FUNKTION AV KROPPEN.

FARMAKOKINETIK

"VAD KROPPEN GÖR MED DROGEN"

ADME:

- ABSORPTION
UPPTAG AV DROGEN I BLODOMLOPPET.
- DISTRIBUTION
FÖR DROGEN VIA BLODET TILL "THE SITE OF ACTION".
- METABOLISM
 - ENZYMATISK MODIFIKATION. VIA OXIDATION ELLER KONJUGATION. MOLEKYLER BLIR METABOLITER.
 - DEN ENZYMATISKA AKTIVITETEN KAN PÅVERKAS AV EXTERNA FAKTORER SÅSOM ANDRA DROGER ELLER GENETISK VARIABILITET.
 - SOMLIGA DROGER METABOLISERAS EJ. DE PASSERAR DÅ GENOM KROPPEN OFÖRÄNDRADE.
- EKKRETION
 - PROCESSEN ANSVARAR FÖR AVLÄGSNANDET AV DROGEN OCH METABOLITEN FRÅN KROPPEN. VANLIGEN SKER DETTA VIA URINEN.
 - VISSA VARIABLER PÅVERKAR ELIMINATIONSTAKTEN. SÅSOM ÅLDER, GENOTYP, SAMT LEVER OCH NJURSJUKDOMAR.

GRUNDLÄGGANDE FARMAKOKINETISKA PARAMETRAR

<p>DISTRIBUTIONSVOLYM (V_D) VOLYM AV KROPPEN BENÄGEN ATT INNEHÅLLA DROGEN.</p> $V_D = \frac{\text{mängd av drogen i kroppen}}{\text{koncentration [C]}}$	<p>CLEARANCE (C_L) KROPPENS FÖRMÅGA ATT GÖRA SIG AV MED DROGEN.</p> $C_L = \frac{\text{Eliminationshastighet}}{\text{koncentration [C]}}$
---	--

ANDRA FARMAKOKINETISKA PARAMETRAR

<p><u>HALVERINGSTID (T_{1/2})</u> DEN TID DET TAR FÖR MÄNGDEN DROG ATT HALVERAS.</p>	<p><u>BIOAVAILABILITY, BA</u> ANDEL OFÖRÄNDRAD DROG SOM NÄR CIRKULATIONSSYSTEMET. ABSORPTIONENS UTSTRÄCKNING VARIERAR.</p>	<p><u>STEADY STATE, SS</u> DENNA KONCENTRATIONSIVÅ ERHÅLLS DÅ <i>rate of elimination = rate of administration</i></p>
--	--	---

FARMAKODYNAMIK (PD)

VAD DROGEN GÖR MED KROPPEN.

BLODET FUNGERAR SOM PORT UT TILL OMVÄRLDEN. T.EX. ÄVEN OM DET ÄR KNÄET SOM SKA BEHANDLAS GÅR DET VIA BLODET.

MOLECULAR SITE. S. 15 KOLLA IGEN!!!!

DRUG TARGETS FÖR MEDICINER

PÅVERKAR SMÅ MOLEKYLER I KROPPEN. VANLIGTVIS RECEPTORER.

DRUG TARGET KINETICS

INTE ALLTID POTENS SOM ÄR DET VIKTIGA. DET ÄR EFFEKTEN!

RECEPTORTYPER

RECEPTORTYP	LIGAND
G-PROTEIN	DOPAMIN, ADRENALIN, SEROTONIN
JONKANAL	GABA, SEROTONIN, GLUTAMAT
TYROSIN-KINAS	INSULIN
NUKLEÄR RECEPTOR	STEROIDER (TESTOSTERON, ÖSTROGEN)
ANNAN	

DIMERER STÄLLER MYCKET HÖGA KRAV PÅ ÄMNET SOM SKA BINDA IN.

STRUCTURAL ENTITIES. s.20

SMALL MOLEULE DRUGS VS. PROTEINS

STÖRRE OCH STÖRRE MOLEKYLER INTRODUCERAS SOM LÄKEMEDEL.

ANTAGONIST VS AGONIST

AGONIST

FULLT ELLER DELVIS AGONIST. AKTIVERAR ETT SYSTEM. T.EX. ADRENALIN.

ANTAGONIST

TÄVLANDE ELLER ICKE-TÄVLANDE. INAKTIVERAR SYSTEMET. T.EX. BETA-BLOCKERARE.

TERAPEUTISKT FÖNSTER (TERAPEUTISKT INDEX)

TOXISK EFFEKT – TERAPEUTISK EFFEKT VID 50%.

ADMINISTRATIONSFORM

- TABLETT, KAPSEL, SMÄLT, LÖSNING
- DROPPAR I ÖGON, ÖGON, NÄSA
- SPRAY – NÄSA, INHALATION
- KRÄM, GEL, PATCH
- SUPPOSITORISKT, LÖSNING
- LÖSNING FÖR INJEKTION.

INTAGNINGSMETODER

- ORALT
- SUBLINGUALT (UNDER TUNGAN), BUCKALT (I KINDEN) – DESSA ÄR OFTA FRYSTORKADE OCH SMÄLTER MYCKET SNABBT.
- INTRANASALT
- INHALERING
- REKTAL
- VAGINAL
- TOPICAL, ÖGA, ÖRA
- TRANSDERMAL
- INJEKTION

TYPEN AV INJEKTIONER

- INTRAMUSKULÄR – IN I MUSKELN. $\sim 90^\circ$
- SUBKUTAN. PRECIS NER UNDER HUDEN. CUTIS = HUD. $\sim 75^\circ$
- INTRAVENÖS. IN I BLODKÄRL $\sim 45^\circ$
- INTRADERMAL. IN I SJÄLVA HUDEN. $\sim 30^\circ$ MYCKET SMÄRTCELLER DÄR \rightarrow GÖR VÄLDIGT ONT.

I NERVSISTEMET

I CENTRALA NERVSISTEMET

VERKAR INNE I HJÄRNAN. OFTA FUNNA AV SLUMP. PSYKIATRI, NEUROLOGI OCH SMÄRTA.

- ANXIOLYTISK OCH SEDATIVE-HYPNOTISKA DROGER.
(SEDATIVE = ÅNGESTLINDRANDE. HYPNOTIC = SÖMNMEDEL)
- ANTIDEPRESSIVA
- ANTIPSYKOPATISKA
- ANTI-EPILEPTISKA
- ANTI-PARKINSON
- ANALGESIC – SMÄRTLINDRANDE
- ANESTETIKA – NARKOS

AUTONOMA NERVSISTEMET

PARASYMPATISKA (REST AND DIGEST)

- ANTIKOLINERGISKA: BLOCKAD AV PARASYMPATISKA. TORR I MUNNEN. SVÅRT ATT FOKUSERA ÖGONEN. SKOPOLAMIN INNAN OPERATION. BLOCKAD AV MUSKARINRECEPTOR.
- COLINERGICS.

SYMPATISKA (FIGHT OR FLIGHT) KOLLA SIDA 34 IGEN.

- ADRENERGISKA RECEPTORER
- ADRENERGISKA AGONISTER
- ADRENERGISKA ANTAGONISTER

KARDIOVASKULÄRA DROGER

- ANTIHYPERTENSIVA.
ANVÄNDS VID HÖGT BLODTRYCK.
DIURETISK, ANDRENERGISKST INHIBERANDE AGENT. INHIBETAR KONVERSION AV ANGIOTENSIN.
ANTAGONIST MOT ANGIOTENSIN II RECEPTORER. KALCIUMKANALBLOCKERANDE. VASODILATOR.
- ANTIARRYTMISKT
ANVÄNDS FÖR ATT BEHANDLA OCH FÖREBYGGA ABNORMAL HJÄRTRYTM.
- ANTIHYPERLIPIDEMISKA. SÄNKER HÖGA BLODFETTER.
 - BOTA HÖGT KOLESTEROL
- HEMOSTATISKA DROGER.
 - ANTIPLATELETS – MINSKAR FORMATIONEN AV BLORPLÄTTSPUGGAR. FÖRHINDRAR UPPKOMST AV STROKE. ASPIRIN OCH VARAN.
 - ANTIKOAGULANT – HINDRAR KOAGULATION.
 - TROMBOLYTISKA – BRYTER NER TROMBER. GÅR IN MED KATETER. SUPEREFFEKTIVT OCH SUPERFARLIGT.

RESPIRATORISKA DROGER

- ANTIKOLINERGA
- BRONKODILATORER
- BETA-2-SPECIFIKA AGONISKAR
- ANTIINFLAMMATORISKA

GASTROINTESTINALA SJUKDOMAR

- PEPTIC ULCERS
MOT T.EX. FÖR HÖG SYRAPRODUKTION.
H₂-RECEPTORAGONISTER (ANTIHISTAMIN), PROTONPUMPINHIBITORER. ANTACIDS.
- CONSTIPATION
- DIARE OCH EMESIS
- IBD, CHRON OCH ULCERATIVE COLITIS.

ENDOKRINA SJUKDOMAR

- DIABETES MELLITUS
INSULIN FÖR ATT MINSKA BLODGLUKOSNIVÅN. NIDDM FÖR ATT MINSKA INSULINRESISTENSEN HOS CELLERNA.
- KVINNLIC REPRODUKTION
ÖSTROGEN OCH PROGESTERON, ORALA CONTRACEPTIVES, UTERINE STIMULANTER OCH RELAXANTS.
INFERTILITETSAGENTER (LH, FDH, GnRH)
- BOTA CANCER
KALLAS FÖR ANTINEOPLASTISKA AGENTER.

- BOTA INFEKTIONER
 - ANTIBIOTIKA
DÖDA BAKTERIAR.
BACTERIOSTATIKA
 - ANTIVIRALA DROGER
ACICLOVIR, -HERPES SIMPLEX
ANTI HIV-AGENTER
 - ANTIFUNGALA AGENTER
SVAMP ÄR EN PARASITERANDE MIKROORGANISM SOM INTE KAN SYNTETISERA SIN EGEN FÖDA.
DROG VERKAR ÄVEN MOT SKABB.
 - ANTIMICROBIAL OCH ANTIPARASITERANDE DROGER
MALARIA, LEPROSY OCH HELMINTHISIS.
- BOTA INFLAMMATORISKA SJUKTOMAR
 - NSAIDs (NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS). VANLIGEN ANVÄNDA SOM ANALGESICS OCH ANTIPYRETICS. BLOCKERAR CYKLOOXINAS, VILKET ÄR ETT ENZYM I SYNTESEN AV PROSTAGLANDIN. IPREN OCH NAPROXEN.
 - CORTICOSTEROIDER
 - IMMUNE-MODIFIERARE

MOTSATT EFFEKT

VIKTIGA ATT IDENTIFIERA. KAN FÄLLA FÖRETAG.

INNEFATTAR

- SAMMA EFFEKT MEN FÖR MYCKET. BLA PGA FÖR HÖG DOS. DRABBAR ALLA.
- TOXISKA EFFEKTER PGA ÖVERMEDICINERING.
- ALLERGISKA REAKTIONER OCH DYLIKT SOM EJ KAN RELATERAS TILL DOSEN. SANNOLIKT GENETISKA KOMPONENTER I DETTA.

BETEENDEEFFEKTER

- SEDATION
- MINNESFÖRLUST
- AGITATION OCH RASTLÖSHET
- SÖMNRUBBNINGAR
- HYPOMANI
- WITHDRAWAL REAKCTIONS

KARDIOVASKULÄRA EFFEKTER

- HÖGT BLODTRYCK
- ORTOSTATISKT LÅGT BLODTRYCK
- ARRYTMI

ENDOKRINA OCH METABOLA EFFEKTER

- HYPERPROLACTINEMIA
- HYPOTHYROIDISM
- NEPHROGENIC DIABETES INSIPIDUS
- HYPERCALCEMIA
- VIKTÖKNING

HEMATOLOGISKA REAKTIONER

- LEUKOPENIA

- TROMBOCYTOPENIA
- AGRANULOCYTOSIS
- EOSINOPHILIA
- APLASTIC ANEMIA

EFFEKTER PÅ LEVERN

- DILI – DRUG INDUCED LIVER INJURY

REPRODUKTIVA OCH MOTSATT SEXUELLA EFFEKTER

- IMPOTENS
- FÖRÄNDRINGAR I LIBIDO
- EJAKULATORISKA OCH ORGASMISKA STÖRNINGAR

EFFEKTER PÅ NJURAR OCH GENITOURINÄRA SYSTEMET

- URINÄR RETENTION
- POLYURIA
- INKONTINENS OCH ENURESIS
- NJURSKADA

GASTROINTESTINALA EFFEKTER

- TORR MUN, XEROSTOMIA
- GASTRIC ULCER
- ILLAMÅENDE, KRÄKNINGAR
- CONSTIPATION
- DIARRÉ

NEUROMUSKULÄRA EFFEKTER

- AKUT EXTRAPYRAMIDALA SYMPTOM. INKLUDERAR DYSTONI, NEUROLEPTISKT INDUCERAS PARKINSON, BRADYKINESI, AKINESI, TREMOR OCH RIGIDITET.
- AKATHISIA
- TARDIVE SYMPTOMS
- NEUROLEPTISK MALIGNANT SYNDROM

RESEARCH OCH UTVECKLING

UTMANINGAR

- EFFEKTIVITETEN.
KOMMER FÄRRE OCH FÄRRE NYA MEDICINER. FÅ SOM KLARAR SIG. PCA ATT MYNDIGHETER STÄLLER HÖGRE OCH HÖGRE KRAV. ÖKADE KOSTNADER. ÖKADE REGULATORISKA ÖNSKEMÅL.
- FOLKET. ÅLDRANDE POPULATION OCH BABY BOOMERS. STÄLLER HÖGRE KRAV. PRISSÄTTNING OCH REIMBURSEMENT. ACCELERERANDE KOSTNADER.
- PATENTKLYFTA
MAJOR CONSOLIDATION OF INDUSTRY.

PREKLINISKA TESTER. DÄREFTER 3 FASER.

PREKLINISKT:

1. UPPTÄCKT AV POTENTIAL MOLEKYLER.
2. SCREENA DROGEN → LED COMPOUND

3. PREKLINISKA OCH TOXISKA TESTER. HITTA BEGRÄNSNINGAR. GÖRS PÅ DJUR. GIFTIG? CANCERINOGEN? MUTAGEN?
4. UTVÄRDERA PÅ MÄNNISKOR. KLINISK UTVECKLING

FAS 1. 25-50 FRISKA VOLUNTÄRER. EXTREMT OVANLIGT ATT NÅGONTIN ALLVARLIGT HÄNDER. HUMANOTOXIKOLOGISKT. HUR HÖGT KAN MAN GÅ INNAN BIVERKNINGAR?

FAS 2. 10-200 PATIENTER MED AKTUELL SJUKDOM. TAR ISH 2 ÅR. I VARJE FAS ÖKAR INVESTERINGARNA MED X10.

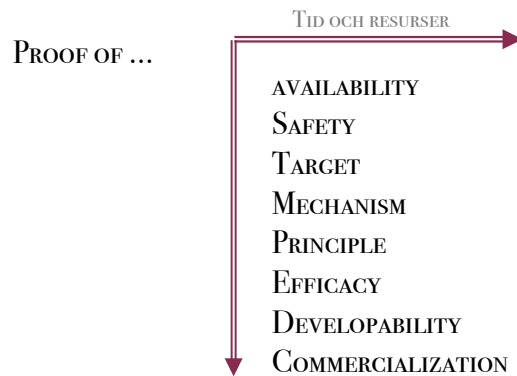
FAS 3. 1000-TALS PATIENDER. TID OCH OMFATTANDE. NDA OCH MARKNADSAPPROVAL. MYNDIGHETER OCH ETISKA KOMMITTEER.

(FAS 4. POST-MARKETING SURVEILLANCE; EFTERREGISTRERING)

UPPDELAT I 2 DELAR

- EARLY DEVELOPMENT. FRÅN BÖRJAN FRAM TILL OCH MED FAS 1.
- FULL DEVELOPMENT. FRÅN FAS 2.

BYGGA FÖRTROENDE. PoC – PROOF OF CONCEPT/ CONFIDENCE.



VERKTYG FÖR UTVECKLINGEN

- MODELLERING OCH SIMULERING
- BIOMARKÖRER. BIOKEMIKALIER OCH BILDER. CT, MRI, PET.
- SUB-FENOTYPER

OUTPUT

- DOSGUIDE
- DROGRESPONS
- RISKGRUPPER
- SUB-KLASSIFICERING AV SJUKDOMEN

MODELLERING OCH SIMULERING

- BYGGA FÖRTROENDE FÖR UTVECKLINGEN.

KINETIK OCH DYNAMIK MÅSTE KORRELERERA.

BYGGA PK-MODELL.

OBSERVERA PK/PD-RELATION. VISAR UTSATTHET OCH DOS.