*1 De ontwikkeling van een nieuw geneesmiddel*

* 1. **Verschillende fasen in geneesmiddelonderzoek**

1. Ontrafeling van de oorzaak van de ziekte
2. Target finding  
   🡪 Welk eiwit werkt niet goed?
3. Lead finding  
   🡪 Zoektocht naar een biologisch actieve stof (farmacon) die dit doeleiwit uitschakelt of juist aanzet  
   Toxicologie kijkt of het farmacon schadelijke bijwerkingen heeft
4. Lead optimization  
   🡪 Het farmacon wordt geoptimaliseerd, optimale werking en minimale bijwerkingen (=leadmolecuul)
5. Preklinisch onderzoek  
   🡪 In vitro onderzoek: Farmacon wordt getest op cellen  
   🡪 In vivo onderzoek: Farmacon wordt getest op dieren
6. Klinisch onderzoek
   * Fase 1: Het medicijn testen op een kleine groep gezonde vrijwilligers
   * Fase 2: Het medicijn testen op een kleine groep patiënten  
     🡪 Juiste dosering en beste manier van toedienen
   * Fase 3: dubbelblind onderzoek= Een groep krijgt een placebo, de andere groep krijgt het geneesmiddel  
     🡪 Hierna kan het geneesmiddel op de markt worden gebracht, geregistreerd geneesmiddel
   * Fase 4: Post-marketing surveillance

**1.2 Gewenste en ongewenste effecten van geneesmiddelen**Ongewenst effect= bijwerking of toxisch effect  
Soms geeft een bijwerking wel een andere gewenste werking

**1.3 Geneesmiddelen en geld**Patent= Dit geeft de houder het alleenrecht om een geneesmiddel te maken en te verkopen, een patent is 15 jaar geldig.  
🡪 Specialité= Het geneesmiddel waar een patent op rust  
Na die 15 jaar mag dit geneesmiddel worden nagemaakt, dit zijn dan generieke of loco-preparaten

Me-too preparaat= geneesmiddel met hetzelfde doeleiwit maar met een andere biologische actieve stof.  
🡪 doseerfrequentie kan worden teruggebracht of de toediening kan eenvoudiger worden

Generieke naam= wetenschappelijke naam die vaak ook aanduiding geeft van de wijze waarop het geneesmiddel werkt  
Merknaam= de naam die de fabrikanten aan het middel hebben gegeven

**1.4 Geneeskracht in de natuur**Farmacognosie= De wetenschap die onderzoek doet naar stoffen in planten en dieren die mogelijk een geneeskrachtige werking hebben.

*2 Farmacologie*  
= De wetenschap die de effecten onderzoekt van biologisch actieve stoffen bij mens of dier.

**2.1 Farmacologie is een multidisciplinaire wetenschap**  
- Scheikunde is belangrijk bij het maken van geneesmiddelen, het meten van de geneesmiddelconcentratie en van sommige effecten van geneesmiddelen.  
- Biologie is belangrijk voor het identificeren van aangrijpingspunten voor nieuwe middelen om ziekten te bestrijden of de gezondheid te bevorderen.  
- Wiskunde wordt toegepast voor het beschrijven en voorspellen van de interactie tussen geneesmiddel en receptor en de geneesmiddelconcentratie.  
Daarnaast wordt statistiek veelvuldig toegepast in de analyse van resultaten die worden verkregen bij farmacologisch onderzoek.  
- Natuurkunde om effecten van geneesmiddelen te meten.

Farmacologie kan bestudeerd worden op verschillende niveaus.

Farmacie is een vakgebied dat zich bezighoudt met de bereiding en aflevering van geneesmiddelen.  
🡪 beoefenaren van dit vakgebied zijn farmaceuten en apothekers  
Farmacochemici werken op het grensvlak van farmacie, farmacologie, moleculaire biologie en scheikunde. Zij zijn betrokken bij de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen en bestuderen op moleculair niveau zowel de biologisch actieve verbindingen en de eiwitten in het lichaam als de interactie tussen deze moleculen.

*3 Farmacodynamiek*

**3.1 communicatie**  
Chemische communicatie tussen de cellen: Er gaat een boodschappermolecuul van de ene cel naar de andere en gaat daar een binding aan met een molecuul dat zich op of in het membraan van deze cel bevindt: meestal een receptor.  
Door deze complexvorming verandert de concentratie second messengers die zorgen voor de communicatie tussen verschillende organellen.  
Geneesmiddelen beïnvloeden deze chemische communicatie.

Zo zorgt morfine ervoor dat er in een cel minder cAMP wordt aangemaakt waardoor er minder calciumionen de cel binnenkomen wat zorgt dat de prikkeloverdracht naar de hersenen wordt verlaagd doordat er minder neurotransmitters vrijkomen.

**3.2** **Sleutel-slot**  
De Franse arts Claude Bernard heeft ontdekt dat signaaloverdracht van zenuw naar spier door middel van moleculen geblokkeerd kan worden door andere moleculen.

Moleculaire of chemische communicatie houdt in dat een ligand (boodschappermolecuul) een complex vormt met een receptor.

Als een ligand in een receptor past zal er een reactie plaatsvinden, de ligand is dan een agonist.  
Als een ligand niet in een receptor past, wordt de reactie geblokkeerd , de ligand is dan een antagonist.

Moleculaire communicatie in zenuwcel  
Neurotransmitters= boodschappermoleculen door de zenuwcellen gemaakt.  
- Gelegen aan het einde van een zenuwcel in blaasjes  
- Actiepotentiaal: De membraan van de blaasjes fuseren met de membraan van de zenuwcel  
🡪 De neurotransmitters komen vrij in de synapsspleet  
🡪 De neurotransmitters binden zich aan de postsynaptsiche receptoren en er komt een reactie   
🡪 De overige neurotransmitters worden heropgenomen door presynaptische receptoren, er worden geen neurotransmitters meer gemaakt.

**3.3 Drug targets/Doel(ei)witten**Receptoren  
Veel geneesmiddelen grijpen aan op de G-eiwit gekoppelde receptoren. Dit zijn receptoren die uit lange aminozuurketens bestaan. Wanneer een agonist een complex vormt met deze receptor verandert deze van vorm en maakt contact met het G-eiwit. Dit eiwit verandert dan ook van vorm en zorgt voor de aanmaak van second messengers.   
Een voorbeeld van een second messenger is cAMP. Om te weten of een ligand een agonist is voor een bepaalde receptor kan de concentratie voor en na de toediening gemeten worden.

Andere doeleiwitten  
Naast receptoren bestaan er nog andere drug targets, dit zijn meestal ook eiwitten bijvoorbeeld: enzymen, transportenzymen, kanalen en pompen.  
Kanalen en pompen: Eiwitten die in het celmembraan of in het membraan van organellen zitten en die verantwoordelijk zijn voor het doorlaten of actief transporteren van ionen.   
Hierdoor bepalen kanalen en pompen de ladingsverdeling (belangrijk bij geleiding van elektrische prikkels) over deze membranen en de concentratie van ionen in het cytoplasma (voorbeeld: verhoging calciumconcentratie in het cytoplasma waardoor de spieren samentrekken).

Drug targets die niet uit eiwitten bestaan  
Een klein deel van de geneesmiddelen is niet gericht op eiwitten.   
Bijvoorbeeld: Een tabletje dat meteen de pH van de maaginhoud verhoogt of chemotherapie wat de celdeling remt.

Hoe kies je een doeleiwit?  
**Middelen die de pH in de maag verhogen**

Functie maagzuur: beschermen tegen bacteriën en afbreken van voedsel  
Een wondje in het maagepitheel wordt een maagzweer genoemd.

De lage pH ontstaat door de protonpomp in de cel die kaliumionen wisselt in de maag voor waterstofionen. De energie hiervoor wordt uit ATP gehaald. Deze protonpomp gaat pas werken als deze gestimuleerd wordt door kinase-eiwit en dit moet eerst worden geactiveerd door calciumionen.

* ACh bindt zich aan de acetylcholinereceptor aan de buitkant van de maagwandcel. Door een reactie ontstaat de second messenger cAMP die ervoor zorgt dat de calciumconcentratie hoger wordt.
* ACh bindt zich aan andere cellen in de maagwand en dit zorgt voor de aanmaak van histamine. Histamine bindt zich aan de H₂-receptor aan de buitenkant van de maagwandcel. Het G-eiwit die gekoppeld zit aan deze receptor zorgt voor de aanmaak van cAMP wat dus ook weer zorgt voor een hogere calciumconcentratie.
* Gastrine bindt zich aan de gastrinereceptor die in het membraan aan de buitenkant van de cel ligt. Door een reactie wordt hierbij ook weer cAMP als second messenger gemaakt.

Deze processen zorgen voor het verlagen van de pH-waarde in de maag. Er zijn ook processen die dit stoppen omdat de pH-waarde niet te hoog mag worden.

* PGE₂ bindt zich aan de PGE₂-receptor in het celmembraan. Hierdoor wordt adenylylcyclase gemaakt wat zorgt dat de protonpomp wordt geremd

Bij maagzuur kun je gebruik maken van een base die het maagzuur neutraliseert, bijvoorbeeld Rennie. Het geeft direct verlichting maar van korte duur.   
  
Geneesmiddelen kunnen ook één van de receptoren die voor de lage zuurtegraad in de maag zorgen uitschakelen.

* Proton Pump Inhibitors blokkeren de protonpomp. Voorbeeld: omeprazol
* Antagonisten die de histaminereceptoren blokkeren waardoor er geen cAMP wordt aangemaakt. Dat zorgt er ook voor dat de protonpomp wordt uitgeschakeld. Voorbeeld: Famotidine
* Het toedienen van PGE₂ agonisten, dit heeft een remmende werking op de protonpomp. Dit wordt alleen niet gebruikt omdat er te veel bijwerkingen zijn.
* Gastrinereceptor agonisten zou ook een mogelijkheid zijn maar wordt niet gebruikt omdat er al 2 effectieve middelen zijn.

**3.4 Kwantitatieve beschrijving ligand-receptor interactie**De snelheid waarmee nieuwe ligand-receptor complexen worden gevormd is evenredig met het product van de vrije concentratie van ligand[L] en van receptor[R] en de evenredigheidsconstante k₁.  
De snelheid waarmee het Ligand-Receptor complex dissocieer(splitst) is evenredig met het product van de concentratie van die complex[LR] en de evenredigheidsconstantie k₂.

k₁[L][R]=k₂[LR]  
  
k₂/k₁=[L][R]/[LR]=Kd  
Kd is de dissociatieconstante

*4 Farmacokinetiek*

**4.1 Inleiding**farmacodynamiek= wat het geneesmiddel doet met het lichaam  
farmacokinetiek= wat het lichaam doet met het geneesmiddel, belangrijk voor de toediening, dosering en doseringsinterval.

**4.2 Farmacologische fasen**

* Farmaceutische fase  
  Bij deze fase wordt er gekeken hoe het geneesmiddel het best kan worden toegediend door te kijken naar de situatie van de patiënt, de ziekte en de eigenschappen van het geneesmiddel.
* Absorptiefase

Het geneesmiddel moet vanuit de huid, longen of het spijsverteringskanaal worden opgenomen in het bloed.  
First pass effect= Veel geneesmiddelen worden uit het bloed gehaald in de lever en met behulp van enzymen gemetaboliseerd. Medicijnen hebben dan maar een matige biologische beschikbaarheid.

Sommige geneesmiddelen hebben pas effect als ze zijn gemetaboliseerd door de lever in een tot een ander middel (Codeïne-Morfine). Dit heet een pro-drug.  
Het first pass effect kan ook gebruikt worden als een geneesmiddel anders niet goed door de darmwand in het bloed kan komen (Aciclovir-Valaciclovir).

* Verdelingsfase  
  Het geneesmiddel verdeelt zich over het lichaam.   
  De concentratie van het geneesmiddel in het bloed kan uitgerekend worden. Door berekening kan de dosis dan bepaald worden.  
    
  V(t)= A(t) / Cp(t)

C₀= dosis / Vd

* Eliminatiefase  
  De lever en nieren zorgen voor de eliminatie van een geneesmiddel uit het lichaam

**4.3 Eerste en nulde orde kinetiek**

Eerste orde kinetiek= Hierbij wordt het geneesmiddel exponentieel met de tijd afgebroken  
Nulde orde kinetiek= Hierbij wordt het geneesmiddel lineair met de tijd afgebroken

Halfwaardetijd= de tijd die nodig is om het helft van het geneesmiddel af te breken  
Klaring= Snelheid waarmee een stof uit het bloed verdwijnt en wordt uitgedrukt in volume plasma/tijdseenheid  
  
C₀=dosis x biologische beschikbaarheid/Vd

Accumulatie= het ophopen van een bepaalde stof in een bepaald weefsel of organisme  
  
**4.4 dipyridamol**Dipyridamol zorgt ervoor dat het bloed niet snel samenklontert.

*5 Veiligheid en bijwerkingen*

**5.2 Typen bijwerkingen**

* Voorspelbaar effect: Dit kan zowel ongewenst als gewenst zijn
* Onvoorspelbaar effect: Bijvoorbeeld allergische reacties
* Congenitale effecten: effecten die tijdens de zwangerschap ontstaan door het gebruik van bepaalde medicijnen van de moeder
* Late effecten: Effecten die pas jaren na het gebruikt van een geneesmiddel optreden
* De esculaap is het symbool voor de artsen. Dit is afgeleid uit het oude Grieks waar ze vele goden hadden. Asklepois (de zoon van Apollo) werd afgebeeld met een staf waar een slang zich omheen had gekronkeld.
* De apothekersschaal met een slang staat symbool voor de apothekers. Dit is afgeleid uit het oude Grieks: Hygieia (de dochter van Asklepois) werd afgebeeld met een slang die uit een bakje dronk. Later hebben ze dit bakje benoemd tot een schaal waarin de medicijnen worden gemaakt.
* De slang staat symbool bij de artsen en apothekers omdat deze de onsterfelijkheid symboliseerde.
* Homeopathie is een alternatieve geneeswijze die berust op de zelfgenezende kracht van het lichaam (similia similibus curentur). Doordat ze de ziekte ‘verergeren’ moet het lichaam harder werken om de ziekte weg te werken en genees je dus op eigen kracht.
* Doordat je de ziekte verergert moet deze sterk verdunt zijn. Het verdunnen van een geneesmiddel op deze manier noem je potiënteren. Je verdunt je middel dan met een vast ‘ritueel’ elke keer even sterk.
* De homeopatische geneesmiddelen vallen NIET onder de geneesmiddelen wet. Dit komt omdat er slecht kan worden bewezen of het beter is dan placebo.  
    
  Doordat de homeopatische arts je goed begeleid helpt dat ook in je genezingsproces.