

Pèptids terapèutics comercialitzats en el nostre país *Therapeutic peptides commercialized in Spain*

Lidia Feliu, Marta Planas

Universitat de Girona. Departament de Química

Laboratori d'Innovació en Processos i Productes de Síntesi Orgànica (LIPPSO)

Resum: Els pèptids terapèutics constitueixen candidats prometedors per al desenvolupament de medicaments indicats per al tractament de malalties de la societat actual. En aquest article s'han recopilat tots els pèptids que formen part de medicaments comercialitzats en el nostre territori, que es dispensen en oficines de farmàcia o són d'ús hospitalari. S'ha analitzat l'any d'autorització d'aquests pèptids, les seves característiques estructurals (número d'aminoàcids, seqüència lineal o cíclica, presència de ponts disulfur), el seu ús terapèutic i la via d'administració.

Paraules clau: Pèptids, fàrmacs, descobriment de fàrmacs, via d'administració, ús terapèutic.

Abstract: *Therapeutic peptides are promising candidates for the development of drugs useful for the treatment of diseases that affect our society. In this paper, we have compiled the peptides that are components of medicines commercially available in Spain which are dispensed in pharmacies or which are used in hospital centers. The authorization year, structural features (number of amino acids, linear or cyclic sequence, presence of disulfide bonds), therapeutic use and route of administration of these peptides have been analyzed.*

Keywords: *Peptides, drugs, drug discovery, route of administration, therapeutic use.*

Introducció

Els medicaments contribueixen a millorar l'esperança i la qualitat de vida, o bé donant solució a alteracions patològiques o bé fent cròniques algunes malalties que fins fa poc eren mortals. Durant el segle xx, el seu desenvolupament es va centrar principalment en fàrmacs amb una estructura química petita. No obstant, en les darreres dècades, els avenços de la biologia molecular i de la biotecnologia han promogut un interès creixent en l'ús clínic de compostos amb un pes molecular més elevat, com són les proteïnes i els pèptids. La genòmica, la transcriptòmica i la proteòmica han portat a la identificació de dianes terapèutiques basades en interaccions de tipus proteïna-proteïna. En comparació amb les molècules petites, les proteïnes i els pèptids presenten propietats més adequades per a actuar en aquest tipus de dianes, ja que s'hi poden unir amb un nombre més gran d'interaccions, de manera que donen lloc a una eficàcia i una especificitat molt elevades i causen relativament pocs efectes secundaris. És per això que les proteïnes i els pèptids poden respondre més fàcilment a les demandes de la medicina personalitzada, a més de complir els requisits de la legislació actual pel que fa a eficàcia i seguretat.

Respecte als pèptids, es pot considerar que se situen a mig camí entre les molècules petites i les proteïnes, de manera que combinen avantatges d'aquests dos tipus de compostos (figura 1). Presenten l'especificitat i l'eficàcia de les proteïnes, però són més petits i, per tant, més accessibles i més fàcils de sintetitzar mitjançant mètodes químics.

Des de principis dels anys vuitanta, els pèptids terapèutics han esdevingut un tipus rellevant de compostos farmacèutics. Un cas d'èxit és la insulina humana, la qual constitueix el primer pèptid terapèutic preparat mitjançant síntesi recombinant, que va entrar en el mercat l'any 1982 [1]. Ha estat àmpliament utilitzada des de la seva autorització i avui en dia encara gaudeix del privilegi de ser el pèptid més prescrit arreu del món [2]. El 2016, Sabatino i col·laboradors varen descriure que existeixen en el mercat més de 60 pèptids terapèutics aprovats per la Food and Drug Administration (FDA), al voltant de 140 en fase clínica i més de 500 en estudis preclínic [3].

Tot i els avantatges dels pèptids i l'existència de molts exemples d'èxit, tradicionalment la indústria farmacèutica no ha mostrat interès en el seu desenvolupament com a agents terapèutics degut a les seves limitacions [4-8] (figura 1). Aquestes inclouen una biodisponibilitat oral baixa, una susceptibilitat elevada a la degradació per proteases, una semivida curta, una excreció ràpida i un cost de producció alt. Generalment, els pèptids no són adequats per a ser administrats per via oral. La seva escassa absorció pot atribuir-se, en part, a la baixa

Correspondència: Marta Planas
Universitat de Girona. Departament de Química
C. de Maria Aurèlia Capmany, 69. 17003 Girona
Tel.: +34 972 418 274. Fax: +34 972 418 150
A/e: marta.planas@udg.edu

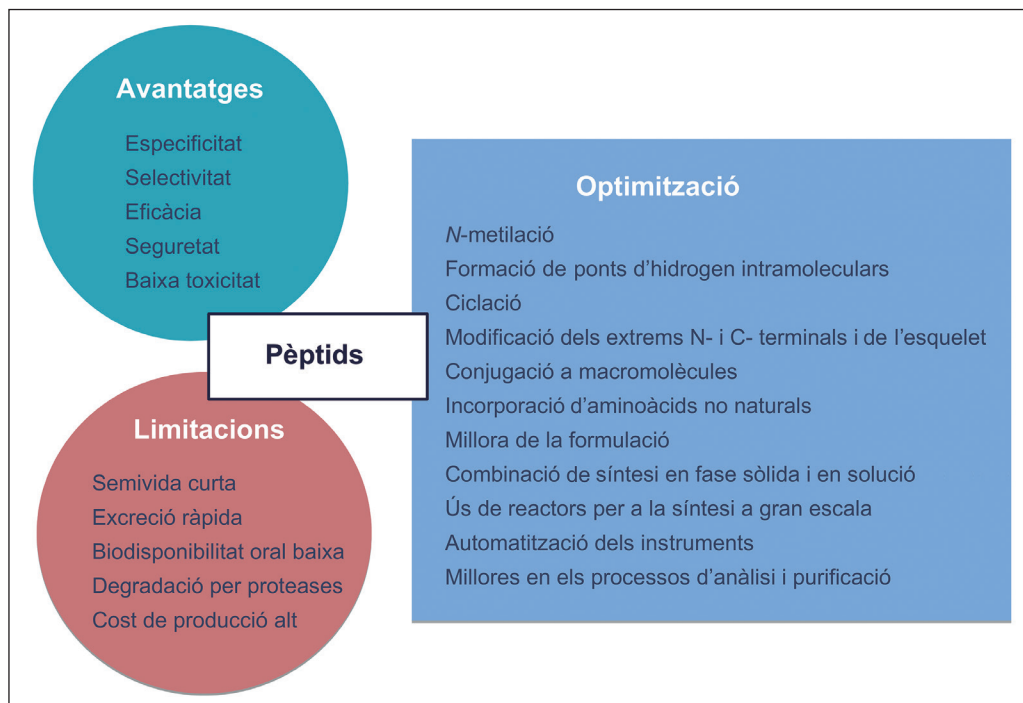


FIGURA 1. Avantatges, limitacions i estratègies d'optimització dels pèptids.

permeabilitat intestinal que presenten [8, 9]. Aquest fet es relaciona amb la seva estructura, propensa a la formació de ponts d'hidrogen i poc lipòfila. A més, la hidròlisi dels pèptids, enzimàtica o dependent del pH, és la responsable de la seva degradació en el tracte gastrointestinal i en el fetge (efecte de primer pas hepàtic), la qual cosa en restringeix l'accés a la circulació sistèmica [9]. Conseqüentment, els fàrmacs basats en pèptids generalment s'administren per via parenteral. D'altra banda, molts pèptids amb unes propietats farmacològiques *in vitro* prometedores no arriben a ser desenvolupats com a medicaments perquè no són efectius *in vivo*. Aquesta ineficàcia *in vivo* resulta d'una semivida plasmàtica curta (minuts) i d'una depuració renal alta, les quals estan estretament relacionades amb la susceptibilitat dels pèptids a la proteòlisi enzimàtica i a la seva ràpida excreció [9].

Amb l'objectiu de potenciar l'aplicabilitat clínica dels pèptids, s'han esmerçat molts esforços per aconseguir superar o, si més no, minimitzar les limitacions anteriors [6, 7, 9-11] (figura 1). Les estratègies desenvolupades per a millorar la permeabilitat dels pèptids se centren a reduir la formació de ponts d'hidrogen intermoleculars i la flexibilitat de l'estructura peptídica. Aquestes estratègies inclouen l'*N*-metilació, la formació de ponts d'hidrogen intramoleculars i la ciclació. La ciclosporina exemplifica aquestes estratègies, ja que incorpo-

ra 7 grups *N*-metil i 4 ponts d'hidrogen intramoleculars i és cíclica [12]. Addicionalment, el tipus de formulació i, en particular, l'ús de determinats surfactants, sals biliars, fosfolípids o àcids grassos també pot afavorir l'absorció dels pèptids. D'altra banda, l'estabilitat d'una seqüència peptídica es pot incrementar mitjançant la modificació de l'esquelet o dels extrems N- i/o C- terminals, la incorporació d'aminoàcids no naturals, la ciclació o la conjugació a macromolècules. La desmopressina i l'octreòtida són dos exemples de pèptids terapèutics per als quals s'ha demostrat que la presència de *D*-aminoàcids allarga considerablement la semivida plasmàtica [13, 14]. Pel que fa a la depuració dels pèptids, una forma de disminuir-la consisteix en la introducció a la seva seqüència d'una estructura que s'uneixi a proteïnes plasmàtiques. N'és un exemple la liraglutida, que incorpora un residu d'àcid gras que s'uneix a l'albumina i en disminueix la proteòlisi i la depuració renal [15]. Finalment, també s'han desenvolupat presentacions parenterals que permeten l'alliberament prolongat del medicament mitjançant la incorporació del pèptid en polímers o micropartícules. Per exemple, existeixen formes farmacèutiques de goserelina o leuprorelina que s'administren un cop cada 1, 3 o 6 mesos [16].

Respecte a la síntesi, els pèptids tenen un cost de producció al voltant de 10-100 vegades més elevat que el de les molècules

petites. Per a la seva preparació es poden emprar mètodes biotecnològics o de síntesi química [3, 6, 10, 17]. En comparació amb els primers, els mètodes químics permeten la síntesi de seqüències que incorporen aminoàcids no naturals i, per tant, l'obtenció de pèptids amb més diversitat estructural. El primer pèptid terapèutic que es va preparar mitjançant síntesi química en solució va ser l'oxitocina, l'any 1953 [18]. Actualment, s'empren estratègies en fase sòlida que es poden combinar amb la síntesi en solució. Tot i que els reactius d'acoblament, les resines i els aminoàcids convenientment protegits són cars, s'està treballant en el desenvolupament de tecnologies més avançades, útils per a abaratir aquest procés de síntesi. Aquest abaratiment s'està assolint gràcies a l'ús de reactors per a la producció de pèptids a gran escala, a l'automatització dels instruments i a les millores en els processos d'anàlisi i de purificació.

Els avenços esmentats anteriorment, juntament amb la incidència creixent de les malalties cardiovasculars i metabòliques, auguren als pèptids terapèutics un futur prometedor. De fet, el mercat global dels pèptids terapèutics es va valorar en 19 980 milions de dòlars el 2015 i s'espera que assoleixi els 23 700 milions de dòlars l'any 2020 [19].

Existeixen moltes revisions de pèptids terapèutics, però totes se centren en els pèptids autoritzats per l'FDA. Aquest estudi recull els pèptids que formen part de medicaments comercials en el nostre territori i que, per tant, estan disponibles en les oficines de farmàcia o s'utilitzen en l'àmbit hospitalari del nostre entorn. S'inclou una visió general d'aquests pèptids en relació amb l'any d'autorització, l'estructura, l'ús terapèutic i la via d'administració.

Resultats i discussió

La principal font d'informació per a identificar els pèptids comercials en el nostre país ha estat la base de dades d'informació sanitària Bot PLUS 2.0, elaborada pel Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos [20]. Paral·lelament, s'han consultat les monografies dels principis actius de tipus peptídic incloses en el Vademecum [21]. En aquestes bases de dades s'han explorat tots els grups de la classificació anatòmica, terapèutica i química (codi ATC), s'han identificat tots els principis actius de tipus peptídic i s'ha verificat que estiguessin en el mercat farmacèutic. A més, per a cadascun s'ha cer-

cat la via d'administració, les marques registrades, els laboratoris que els comercialitzen i si són d'ús hospitalari. L'any d'autorització del principi actiu s'ha obtingut del Centre d'Informació Online de Medicaments (CIMA) de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS) [22]. No s'han considerat en aquest estudi aquells pèptids autoritzats que, en el moment de la cerca, no fossin comercials o bé estiguessin suspesos o anul·lats. Les característiques estructurals dels pèptids s'han consultat a les bases de dades DrugBank [23] i ChemSpider [24]. En particular, s'ha analitzat la llargada i si són cíclics o lineals, així com la presència de ponts disulfur.

Any d'autorització dels pèptids comercialitzats

A partir de les bases de dades anteriors s'ha identificat que actualment existeixen 70 pèptids que es troben en la composició d'uns 160 medicaments comercials (no s'han tingut en compte els genèrics). En primer lloc, s'ha analitzat l'any en què aquests pèptids varen ser autoritzats per primera vegada (figura 2). D'entre ells, l'antibiòtic tirotricina és el que té una data d'autorització més antiga (1949) i es troba present en especialitats farmacèutiques d'ús bucal, oral o rectal. Entre els anys 1950 i 1969 es varen autoritzar els antibiòtics polimixina B, gramicidina D i bacitracina, l'antituberculós capreomicina i l'hormona no sexual oxitocina. D'aquesta anàlisi també s'extreu que la majoria de pèptids comercials s'han autoritzat a partir dels anys noranta. De fet, 54 pèptids (un 77 % del total) s'han aprovat i portat al mercat durant els últims vint-i-sis anys. A la taula 1 s'indiquen els pèptids autoritzats en els últims dotze anys. Les darreres autoritzacions, dels anys 2015-2016, s'han concedit a l'antineoplàstic carfilzomib, a l'agent antiparatiroidal etelcalcetida i a l'antibiòtic dalbavancina (figura 3).

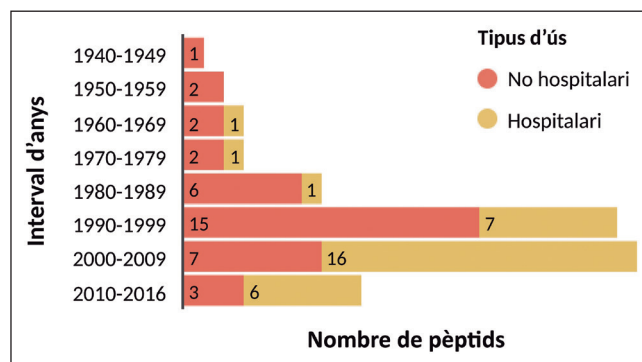


FIGURA 2. Any d'autorització dels pèptids i el seu ús hospitalari o no hospitalari.

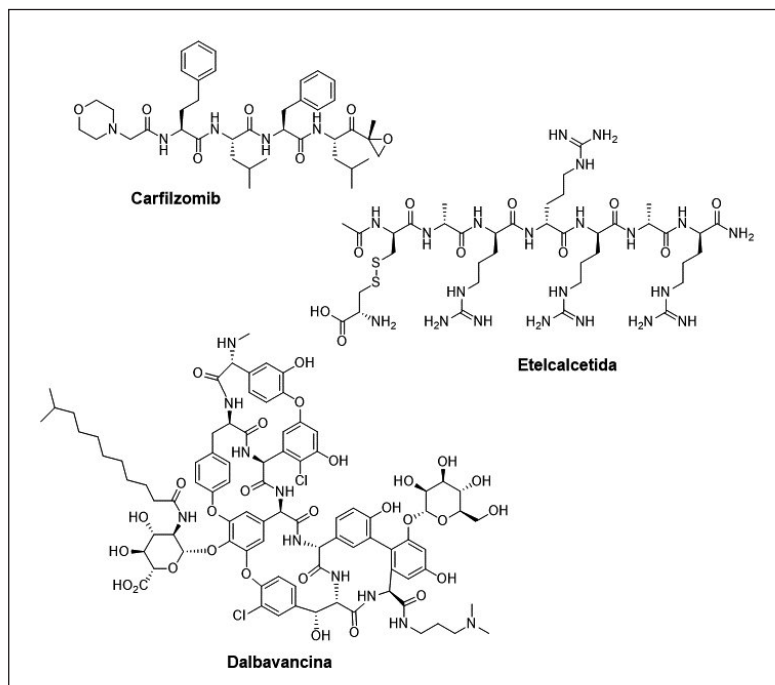


FIGURA 3. Estructura del carfilzomib, l'etelcalcetida i la dalbavancina.

TAULA 1. Pèptids autoritzats en el període 2006–2016							
Pèptid	Ús/grup terapèutic	Via d'administració	AA ^a	Estructura	Marca registrada	Laboratori	Any ^b
Daptomicina	Antiinfecció	Parenteral	13	Cíclica	Cubicin [®]	MSD	2006
Ziconotida	Analgèsic	Parenteral	25	Lineal	Prialt [®]	Eisai Farmacèutica	2006
Anidulafungina	Antiinfecció	Parenteral	6	Cíclica	Ecalta [®]	Pfizer GEP, SL	2007
Mecasermina	Hormona no sexual ^c	Parenteral	70	Cíclica	Increlex [®]	Ipsen Pharma	2007
Carbetocina	Hormona no sexual ^d	Parenteral	8	Cíclica	Duratobal [®] , Carbetocina GP-Pharm [®]	Ferring, GP-Pharm	2007
Exenatida	Hipoglucemiant	Parenteral	39	Lineal	Bydureon [®] , Byetta [®]	AstraZeneca	2007
Micafungina	Antiinfecció	Parenteral	6	Cíclica	Mycamine [®]	Astellas Pharma	2008
Icatibant	Cardíovascular	Parenteral	10	Lineal	Firazyr [®]	Shire Pharmaceuticals Iberica	2008
Degarelix	Antineoplàstic	Parenteral	10	Lineal	Firmagon [®]	Ferring	2009
Liraglutida	Hipoglucemiant	Parenteral	31	Lineal	Saxenda [®] , Victoza [®]	Novo Nordisk	2009
Mifamurtida	Immunomodulador	Parenteral	3	Lineal	Mepact [®]	Takeda Farmacèutica Espanya	2010
Pasireotida	Hormona no sexual ^e	Parenteral	6	Cíclica	Signifor [®]	Novartis Farmacèutica	2012
Linaclotida	Gastrointestinal	Oral	14	Cíclica	Constella [®]	Allergan	2013
Cobicistat	Antiinfecció	Oral	2	Lineal	Evotaz [®] , Genvoya [®] , Rezolsta [®] , Stribild [®]	Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen-Cilag	2013
Lixisenatida	Hipoglucemiant	Parenteral	44	Lineal	Lyxumia [®]	Sanofi	2013
Teduglutida	Gastrointestinal	Parenteral	33	Lineal	Revestive [®]	Shire Pharmaceuticals Iberica	2013
Dalbavancina	Antiinfecció	Parenteral	7	Cíclica	Xydalba [®]	Angelini Farmacèutica	2015
Carfilzomib	Antineoplàstic	Parenteral	4	Lineal	Kyprolis [®]	Amgen	2015
Etelcalcetida	Hormona no sexual ^f	Parenteral	8	Lineal	Parsabiv [®]	Amgen	2016

^a Nombre d'aminoàcids; ^b any d'autorització del principi actiu; ^c factor de creixement; ^d estimulant uteri; ^e inhibidor de la síntesi d'hormones hipofisials no sexuals; ^f antiparatiroidal.

Els pèptids comercialitzats es troben en medicaments que són o no d'ús hospitalari (figura 2). En particular, 38 (un 54 % del total) formen part d'especialitats farmacèutiques que es poden adquirir en oficines de farmàcia, mentre que la resta s'utilitzen en l'àmbit hospitalari i només es dispensen en serveis de farmàcia hospitalària.

Característiques estructurals dels pèptids terapèutics

Els 70 pèptids comercialitzats presenten una gran diversitat estructural (figura 4). Excepte el glatiràmer, la llargària de les seves seqüències varia des de 2 fins a més de 50 aminoàcids, els quals poden ser naturals o no naturals. El glatiràmer no s'ha considerat en aquesta anàlisi, ja que es tracta d'una mescla de múltiples pèptids resultant de la polimerització aleatòria d'àcid L-glutàmic, L-alanina, L-tirosina i L-lisina, de manera que el seu pes molecular està comprès entre 5 000 i 9 000 daltons. De fet, la seqüència de la majoria de pèptids (47, un 68 % del total) incorpora entre 2 i 10 aminoàcids, i només 5 (un 7 % del total) contenen més de 40 residus. L'antineoplàstic bortizomib, el potenciador farmacocinètic cobicistat i la carnosina, present en medicaments estimulants de la gana, tenen 2 aminoàcids. Els que tenen la seqüència més llarga (> 50 aminoàcids) són l'hipoglucemiant insulina, l'antifibrinolític aprotinina i el factor de creixement mecasermina. És destacable que dels 47 pèptids de 2 a 10 aminoàcids, 14 presenten 3 aminoàcids i són majoritàriament principis actius de

medicaments utilitzats com a antihipertensius (inhibidors de l'angiotensina convertasa, 8 pèptids) o antivirals (inhibidors de la proteasa del virus de la immunodeficiència humana, 4 pèptids).

Des del punt de vista estructural, els pèptids comercialitzats es poden classificar en lineals i cíclics, i la proporció dels primers és més alta (41 vs. 28 pèptids, un 59 % vs. un 41 % del total) (figura 4). D'altra banda, 15 (un 22 % del total) es caracteritzen per incorporar ponts disulfur. Aquesta unió es troba principalment en pèptids cíclics: 13 d'aquests 15 pèptids tenen una estructura cíclica. Alguns exemples de pèptids amb aquest tipus d'enllaç són la insulina, l'agent de diagnòstic pentetreòtid d'indi (¹¹¹In), l'etelcalcetida, l'antidiürètic desmopressina i l'inhibidor de la resorció òssia calcitonina.

Ús terapèutic dels pèptids

Els pèptids s'han agrupat segons la classificació ATC. El nom d'aquestes agrupacions fa referència o bé al nom del grup anatómic al qual pertanyen, i que indica el sistema sobre el qual actuen els fàrmacs, o bé al subgrup terapèutic o al seu ús farmacològic. Així, els pèptids comercialitzats s'han classificat com a agents de diagnòstic, analgèsics, antiinfeciosos (antibiòtics, antivirals, antifúngics i antituberculosos), antineoplàstics, antitrombòtics/antihemorràgics, hipoglucemiant, hormones no sexuals (superagonistes i antagonistes gonadotropínics, hiperglucemiant, hipocalcemiant, paratiroidals, antiparatiroidals, antidiürètics, factors de creixement, estimulants uterins, inhibidors de la síntesi d'hormones hipofisials no sexuals, immunomoduladors i fàrmacs per al sistema cardiovascular (antihipertensius, antagonistes dels receptors de la bradicinina), el sistema gastrointestinal (estimulants de la gana, promotors de l'absorció intestinal, laxants) i el sistema genitourinari (relaxants uterins).

A la figura 5 es mostra el nombre de pèptids segons la classificació anterior. Com es pot observar, la seva aplicabilitat és molt variada, tot i que majoritàriament es troben com a principis actius de medicaments antiinfeciosos (un 28 % del total) o bé són hormones no sexuals (un 24 % del total). També cal destacar que una proporció important de pèptids estan indicats per al tractament de trastorns oncològics (un 11 % del total) o de malalties relacionades amb el sistema cardiovascular (un 13 % del total).

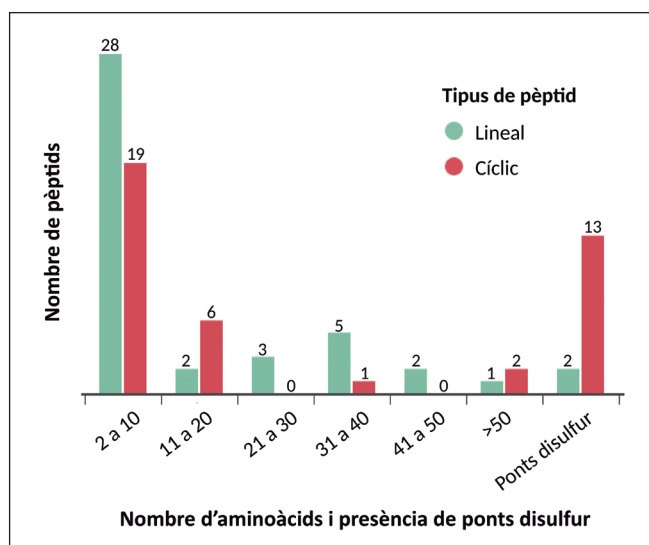


FIGURA 4. Agrupació dels pèptids lineals i cíclics en funció de la seva llargada i de la presència de ponts disulfur.

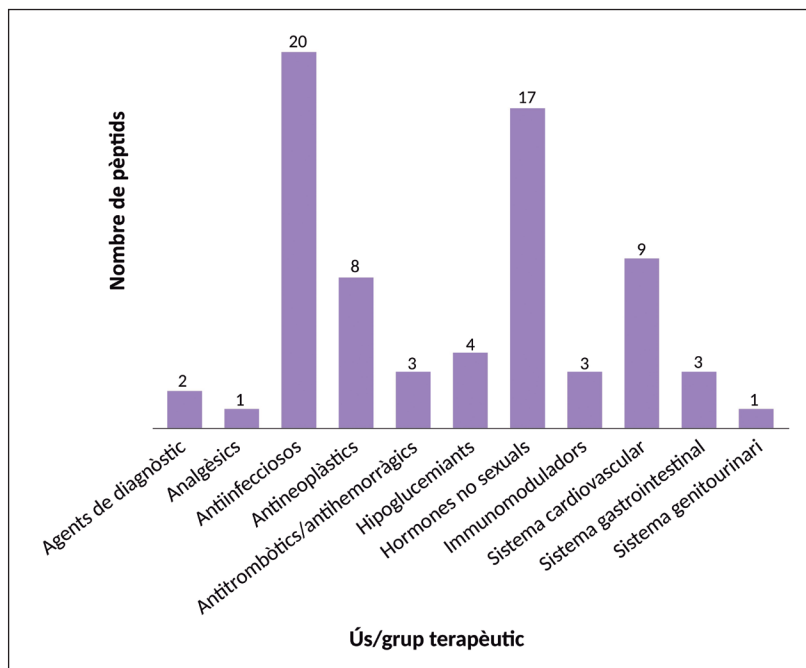


FIGURA 5. Nombre de peptids segons el seu ús/grup terapèutic.

Pel que fa a la via d'administració, un 88 % dels peptids s'administren per una única via (figura 6). La via parenteral és la principal (un 64 % del total), seguida de l'oral (un 21 % del total). Les vies nasal i tòpica són minoritàries i només són possibles per a un peptid en cada cas. Un total de 8 peptids es poden administrar per diverses vies.

També s'ha comparat la distribució dels peptids lineals amb la dels cíclics pel que fa a la classe terapèutica a què pertanyen i a la via d'administració (figures 7 i 8). D'aquesta anàlisi es pot extreure que l'ús farmacològic d'aquests dos tipus de peptids és diferent. Els peptids lineals s'utilitzen per al tractament d'una varietat més àmplia de malalties, majorità-

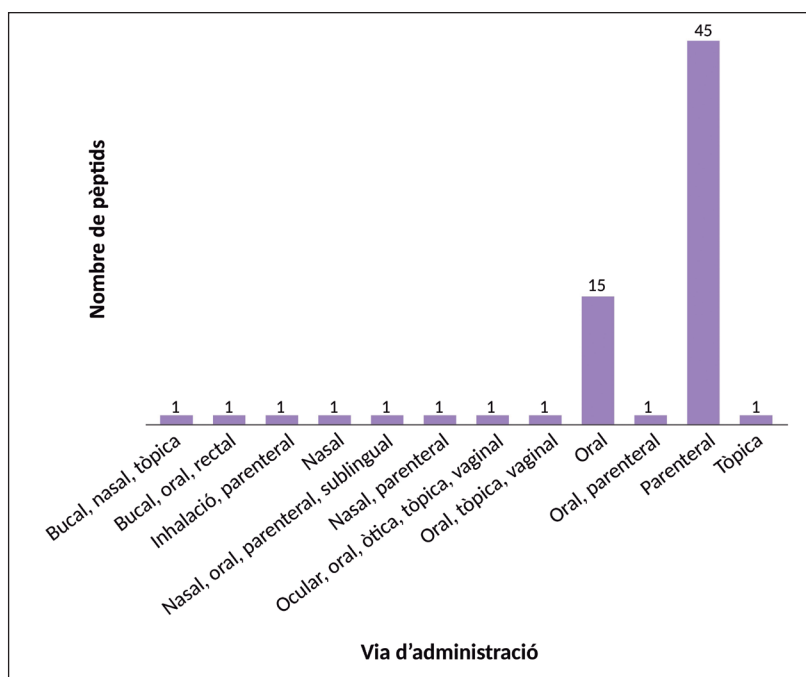


FIGURA 6. Nombre de peptids segons la via d'administració.

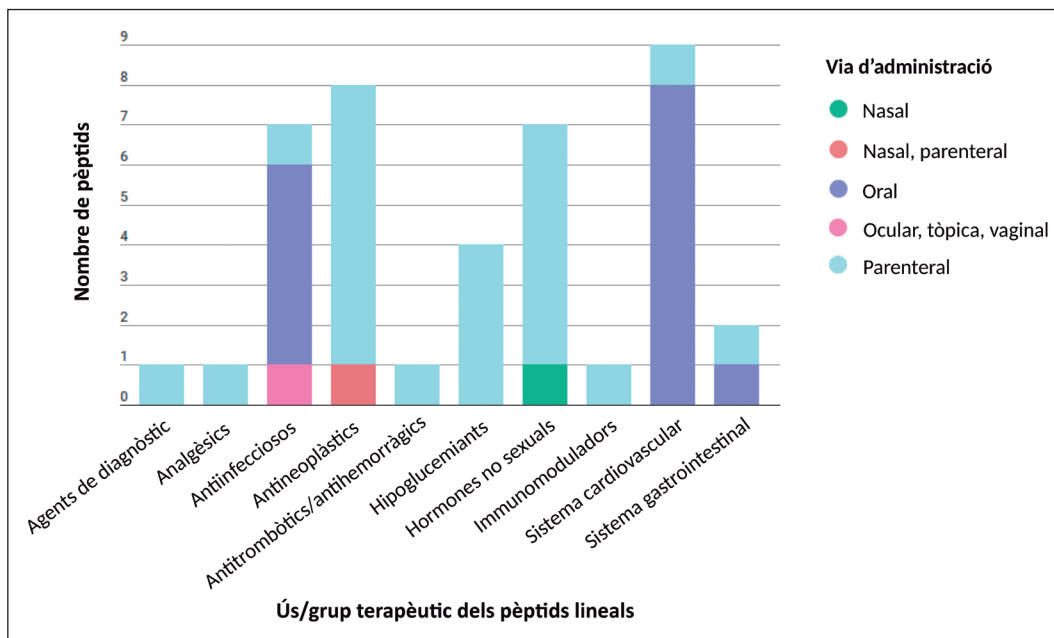


FIGURA 7. Nombre de pèptids lineals segons l'ús/grup terapèutic i la via d'administració.

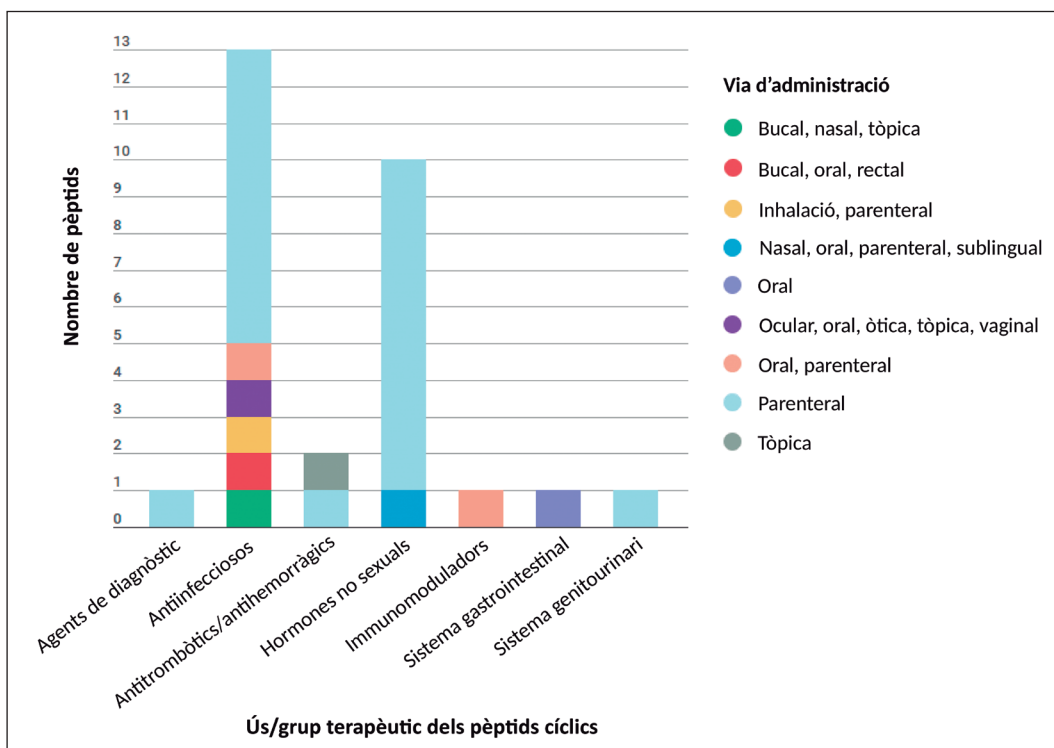


FIGURA 8. Nombre de pèptids cíclics segons l'ús/grup terapèutic i la via d'administració.

riament com a antiinfecciosos (17 %), antineoplàstics (19 %), hormones no sexuals (17 %) i antihipertensius (22 %) (figura 7). En canvi, l'ús principal dels pèptids cíclics és com a antiinfecciosos (45 %) i com a hormones no sexuals (34 %) (figura 8). Concretament, excepte la gramicidina D, tots els

antifúngics i antibiòtics tenen una estructura cíclica, mentre que la seqüència dels antivirals és lineal. D'aquest estudi també destaca que tots els pèptids amb activitat anticancerígena, antihipertensiva o hipoglucemiant són lineals.

La comparació de les vies d'administració posa de manifest que la parenteral és la predominant tant en els pèptids lineals com en els cíclics, en què l'ús d'aquesta via és d'un 58 % i un 69 %, respectivament (figures 7 i 8). Per contra, els pèptids cíclics pràcticament no s'administren per via oral (3 %), mentre que en el cas dels lineals l'ús d'aquesta via arriba al 34 %. Aquests darrers són principalment antiinfecciosos i antihipertensius, i tenen 3 aminoàcids a la seva estructura. El fet que el nombre de pèptids lineals que s'administren oralment sigui superior al dels cíclics es contraposa a la idea que aquests últims són més estables i, per tant, més apropiats per a la via oral [9]. Una explicació plausible d'aquesta observació seria que aquests pèptids lineals són petits i presenten aminoàcids no naturals.

Perspectives de futur dels pèptids terapèutics

En els darrers anys l'interès de la indústria farmacèutica pel desenvolupament de medicaments basats en pèptids ha anat creixent. Aquest fet s'evidencia a partir dels 70 pèptids presents en més de 160 medicaments comercialitzats avui en dia en el nostre territori, i també arran de l'elevat nombre de pèptids que es troben en fase preclínica i clínica. L'èxit rau en l'activitat, l'especificitat i la seguretat d'aquest tipus de compostos, així com en els avenços científics que han permès millorar-ne la biodisponibilitat oral, la permeabilitat, l'estabilitat i la semivida plasmàtica, i abaratir-ne el cost de producció.

Els pèptids terapèutics, doncs, tenen un gran potencial i poden oferir noves oportunitats per a cobrir les necessitats mèdiques actuals. És d'esperar que el seu futur desenvolupament es beneficiï de properes millores químiques, tecnològiques, farmacològiques i galèniques, entre d'altres. El disseny de nous pèptids multifuncionals, de pèptids penetradors de cèl·lules i de conjugats peptídics augmentarà les seves àrees d'aplicació. Les innovacions en les eines computacionals *in silico*, en les tècniques de *screening* i en les tecnologies òmiques ajudaran a la identificació de nous pèptids bioactius. Així mateix, el millor coneixement de les bases moleculars de les malalties contribuirà a generar nous caps de sèrie. També cal destacar que les millores en les propietats farmacològiques i en la formulació de les especialitats farmacèutiques seran crucials per a l'autorització exitosa i la consegüent comercialització de medicaments basats en pèptids.

Aquestes bones perspectives permeten augurar que, tot i els reptes i riscos a superar, els pèptids continuaran essent candidats prometedors per al desenvolupament de medicaments útils per al tractament de malalties que afecten la nostra societat. Per tant, es pot preveure que l'interès per aquest tipus de principis actius vagi ascendint.

Referències i altres fonts

- [1] JOHNSON, I. «Authenticity and purity of human insulin (recombinant DNA)». *Diabetes Care*, vol. 5, supl. 2 (1982), p. 4-12.
- [2] RECIO, C.; MAIONE, F.; IQBAL, A.; MASCOLO, N.; DE FEO, V. «The potential therapeutic application of peptides and peptidomimetics in cardiovascular disease». *Front. Pharmacol.*, vol. 7 (2017), art. 526.
- [3] SABATINO, G.; GURYANOV, I.; ROMBECHI, A.; ZANON, J.; RICCI, A.; CABRI, W.; PAPINI, A. M.; ROVERO, P. «Production of peptides as generic drugs: a patent landscape of octeotride». *Expert Opin. Ther. Pat.*, vol. 26, núm. 4 (2016), p. 485-495.
- [4] CRAIK, D. J.; FAIRLIE, D. P.; LIRAS, S.; PRICE, D. «The future of peptide-based drugs». *Chem. Biol. Drug Des.*, vol. 81, núm. 1 (2013), p. 136-147.
- [5] FOSGERAU, K.; HOFFMANN, T. «Peptide therapeutics: current status and future directions». *Drug Discov. Today*, vol. 20, núm. 1 (2015), p. 122-128.
- [6] RAFFERTY, J.; NAGARAJ, H.; MCCLOSKEY, A. P.; HUWAITAT, R.; PORTER, S.; ALBADR, A.; LAVERTY, G. «Peptide therapeutics and the pharmaceutical industry: barriers encountered translating from the laboratory to patients». *Curr. Med. Chem.*, vol. 23, núm. 37 (2016), p. 4231-4259.
- [7] GÓNGORA-BENÍTEZ, M.; TULLA-PUCHE, J.; ALBERICIO, F. «Multifaceted roles of disulfide bonds. Peptides as therapeutics». *Chem. Rev.*, vol. 114, núm. 2 (2014), p. 901-926.
- [8] LAU, J. L.; DUNN, M. K. «Therapeutic peptides: historical perspectives, current development trends, and future directions». *Bioorg. Med. Chem.*, vol. 26, núm. 10 (2017), p. 2700-2707.
- [9] DI, L. «Strategic approaches to optimizing peptide ADME properties». *AAPS J.*, vol. 17, núm. 1 (2015), p. 134-143.
- [10] Vlieghe, P.; LISOWSKI, V.; MARTINEZ, J.; KHRESTCHATISKY, M. «Synthetic therapeutic peptides: science and market». *Drug Discov. Today*, vol. 15, núm. 1/2 (2010), p. 40-56.
- [11] ZORZI, A.; DEYLE, K.; HEINIS, C. «Cyclic peptide therapeutics: past, present and future». *Curr. Opin. Chem. Biol.*, vol. 38 (2017), p. 24-29.

- [12] ALEX, A.; MILLAN, D. S.; PÉREZ, M.; WAKENHUT, F.; WHITLOCK, G. A. «Intramolecular hydrogen bonding to improve membrane permeability and absorption in beyond rule of five chemical space». *Med. Chem. Commun.*, vol. 2, núm. 7 (2011), p. 669-674.
- [13] AGERSO, H.; LARSEN, L. S.; RIIS, A.; LOVGREN, U.; KARLSSON, M. O.; SENDEROVITZ, T. «Pharmacokinetics and renal excretion of desmopressin after intravenous administration to healthy subjects and renally impaired patients». *Br. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 58, núm. 4 (2004), p. 352-358.
- [14] HARRIS, A. G. «Somatostatin and somatostatin analogues: pharmacokinetics and pharmacodynamic effects». *Gut*, vol. 35, supl. 3 (1994), p. S1-S4.
- [15] MALM-ERJEFÄLT, M.; BJØRNSDOTTIR, I.; VANGGAARD, J.; HELLEBERG, H.; LARSEN, U.; OOSTERHUIS, B.; LIER, J. J. VAN; ZDRAVKOVIC, M.; OLSEN, A. K. «Metabolism and excretion of the once-daily human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in healthy male subjects and its vitro degradation by dipeptidyl peptidase IV and neutral endopeptidase». *Drug Metab. Dispos.*, vol. 38, núm. 11 (2010), p. 1944-1953.
- [16] CUÉLLAR, S. «Antineoplásicos activos sobre señalización celular». A: *Trastornos oncológicos*. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2017, p. 79-119.
- [17] BRAY, B. L. «Large-scale manufacture of peptide therapeutics by chemical synthesis». *Nat. Rev. Drug Discov.*, vol. 2, núm. 7 (2003), p. 587-593.
- [18] DU VIGNEAUD, V.; RESSLER, C.; SWAN, J. M.; ROBERTS, C. W.; KATSOYANNIS, P. G. «The synthesis of oxytocin». *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 76, núm. 12 (1954), p. 3115-3121.
- [19] TRANSPARENCY MARKET RESEARCH. *Peptide Therapeutics Market - Increasing Demand for Peptide Therapeutics in Cancer and Diabetes Treatment to Boost Sales; Global Industry Analysis, Size, Share, Growth, Trends and Forecast 2020*, 2016. <<https://globenewswire.com/news-release/2016/09/12/871199/0/en/Peptide-Therapeutics-Market-Increasing-Demand-for-Peptide-Therapeutics-in-Cancer-and-Diabetes-Treatment-to-Boost-Sales-Global-Industry-Analysis-Size-Share-Growth-Trends-and-Forecas.html>> [Consulta: 11/01/2018].
- [20] CONSEJO GENERAL DE COLEGIOS OFICIALES DE FARMACÉUTICOS. Base de dades del coneixement sanitari Bot PLUS Web. <<http://botplusweb.portalfarma.com>> [Consulta: 22/12/2017].
- [21] Vademecum. <<https://www.vademecum.es/>> [Consulta: 22/12/2017].
- [22] Centre d'Informació de Medicaments de l'AEMPS. <<http://www.aemps.gob.es/cima>> [Consulta: 22/12/2017].
- [23] DrugBank. <<http://www.drugbank.ca/>> [Consulta: 22/12/2017].
- [24] ChemSpider. <<http://www.chemspider.com/>> [Consulta: 22/12/2017].



L. Feliu



M. Planas

Lidia Feliu és doctora en farmàcia (2000) per la Universitat de Barcelona i professora agregada del Departament de Química de la Universitat de Girona. La seva recerca se centra en el disseny i la síntesi de pèptids amb activitat biològica, principalment antimicrobiana o antitumoral. Concretament, estudia pèptids lineals o cíclics que incorporen aminoàcids naturals o no naturals, depsipèptids, lipopèptids, pèptids conjugats i pèptids penetradors de cèl·lules.

Marta Planas és doctora en química (1996) per la Universitat de Girona i actualment és professora titular del Departament de Química d'aquesta mateixa universitat. La seva recerca se centra en la cerca de compostos bioactius amb activitat antimicrobiana o antitumoral. En particular, el seu interès principal és l'obtenció de pèptids antimicrobians i el desenvolupament de metodologies de síntesi d'aquest tipus de compostos.