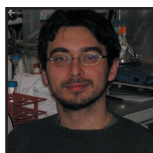
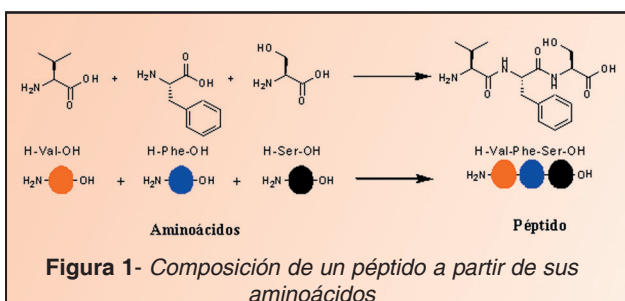


Péptidos y la Industria Farmacéutica

PEPTIDOS COMO FARMACOS

Un péptido es una cadena de aminoácidos¹ unidos mediante enlaces amida de forma similar a como lo hacen en las proteínas (Figura 1), pero con un número de aminoácidos menor que éstas (<100 aminoácidos). Hay 20 aminoácidos naturales denominados proteinogénicos, que son los que se encuentran codificados en el ADN y son los componentes básicos de las proteínas. Pero los péptidos también pueden incorporar otros aminoácidos, que se conocen como no naturales, no proteinogénicos o no codificados, además de muchos otros motivos estructurales como heterociclos, ácidos alifáticos, azúcares, etc. Todas estas estructuras, que no se encuentran en las proteínas, se introducen en la molécula mediante procesos del metabolismo secundario, que es propio de cada especie.

El uso de péptidos como potenciales agentes terapéuticos tiene como grandes ventajas su alta especificidad y su gran actividad. Esto implica que en general tienen poca toxicidad y pocos efectos secundarios, y que se administran en pequeñas dosis, reduciendo así las cantidades de producto a sintetizar a escala industrial. Asimismo, no se acumulan en el organismo, ya que poseen una vida media relativamente corta.^{2,3} El desarrollo de las nuevas aproximaciones para identificar nuevas moléculas activas, basadas en la preparación de bibliotecas de productos y la evaluación de su actividad de forma masiva abre un futuro prometedor para los péptidos en el campo médico.



José Carlos Jiménez



Ernest Giralt



Fernando Albericio

Institut de Recerca Biomèdica de Barcelona, Parc Científic de Barcelona y Departament de Química Orgànica, Universitat de Barcelona, 08028-Barcelona albericio@pcb.ub.es

Los péptidos presentan un amplio espectro de potenciales beneficios clínicos. Actualmente hay seis amplias categorías para la aplicación terapéutica de péptidos: antibióticos/antifúngicos, antivirales, desórdenes en el sistema inmune, enfermedades cardiovasculares, desórdenes neuronales y cáncer. Adicionalmente, varias compañías farmacéuticas están trabajando en las aplicaciones de péptidos como vacunas y en diagnóstico.

La revolución del mundo de la síntesis de péptidos se puede datar en los años 60,^{4,5} cuando Bruce Merrifield describió la síntesis de péptidos sobre fase sólida (SPPS). Pero no ha sido hasta los últimos

años cuando esta revolución se ha traducido en productos peptídicos en el mercado farmacéutico. Concretamente, hasta 1990 se comercializaron menos de 10 compuestos de este tipo obtenidos mediante síntesis química, mientras que en el siguiente decenio este número se amplió hasta más de 40 compuestos, con más de 20 compuestos en situación de ser registrados o en fase clínica III y más de 60 compuestos en fase clínica II. Por todo esto, las expectativas indican que el volumen de mercado para este tipo de compuestos se doble en los próximos 5 años.⁶

Esta demora en el salto de este tipo de productos al mercado farmacéutico se debe a una serie de dificultades que se han tenido que superar. A continuación se analizan estas dificultades y los avances que se han realizado para su solución:

-Baja estabilidad metabólica: Los péptidos se degradan mediante una gran variedad de proteasas, teniendo una vida media *in vivo* reducida. Hay factores que influyen en esta estabilidad, como el tamaño, la estructura y la composición. Péptidos pequeños lineales sin modificaciones estructurales (como por ejemplo, amida C-terminal, D aminoácidos o aminoácidos no naturales) se degradan en un tiempo de vida medio de 2 a 5 min, mientras que péptidos mayores y péptidos que incorporan puentes disulfuro o motivos no proteinogénicos pueden alargar este tiempo considerablemente. Un

segundo factor de eliminación que sufren los péptidos está condicionado por su pequeño tamaño, que permite que sean filtrados por el riñón. Aunque algunas compañías estudian la síntesis de análogos más estables, y la conjugación de péptidos con moléculas de mayor tamaño para evitar su filtración,³ es más frecuente el uso de dosis mayores para obtener los requisitos de concentración de péptido in vivo, lo que incide en la necesidad de reducir el coste de producción de péptidos a escala industrial.

-Forma de administración: La forma de administración de los fármacos es algo crucial, siendo muy importante que se puedan administrar de la manera menos traumática para el paciente. Los péptidos, al degradarse rápidamente en el estómago debido a su naturaleza proteica, son muy difíciles de administrar por vía oral, que es la forma de administración preferida. De todas maneras, muchas compañías están desarrollando tecnologías que permitan una administración oral protegiendo el péptido de las proteasas. Otras vías no agresivas en desarrollo son aerosoles, iontoforesis, parches transdermales, sonoforesis o liposomas; pero aunque estas técnicas están generalmente bien toleradas requieren una dosis más elevada, por lo que su viabilidad esta condicionada otra vez a la reducción de los costes de producción. Debido a estos problemas de administración, la mayoría de los péptidos en desarrollo se centran en enfermedades donde la inyección intravenosa es un inconveniente relativamente pequeño. Además, para indicaciones crónicas hay formulaciones llamadas depot (long-lasting) en el mercado, que reducen en gran manera el régimen de inyecciones.

-Elevado coste de producción: Como se ha perfilado en los dos puntos anteriores, este es la verdadera piedra angular del éxito de los péptidos como fármacos, ya que una vez superado este inconveniente se pueden sortear los dos anteriores. Por ello, pasaremos a analizar las causas que provocan éste coste elevado y las estrategias que se están llevando a cabo para abaratar las síntesis.

SÍNTESIS DE PÉPTIDOS

Básicamente existen tres vías para obtener péptidos a escala industrial: uso de microorganismos recombinantes, uso de plantas (o animales) transgénicos y síntesis química (**Figura 2**). Las dos primeras vías tienen en común muchos puntos, mientras que la tercera, la síntesis química, complementa en cierto grado las dos primeras. En la **Figura 1** aparece una comparación aproximada entre los costes por gramo de producto obtenido mediante cada una de las tres técnicas en relación con el número de aminoácidos del péptido obtenido.⁷

1- Uso de microorganismos recombinantes

Esta opción es particularmente atractiva para la obtención de péptidos grandes (>50 aa), donde la síntesis química es más cara y técnicamente más difícil, mien-

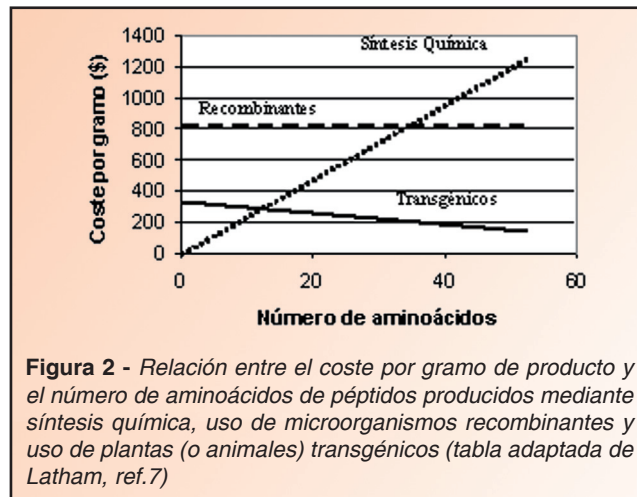


Figura 2 - Relación entre el coste por gramo de producto y el número de aminoácidos de péptidos producidos mediante síntesis química, uso de microorganismos recombinantes y uso de plantas (o animales) transgénicos (tabla adaptada de Latham, ref.7)

tras que para péptidos considerados pequeños el coste es claramente inferior, pudiéndose establecer la barrera en torno a la talla de 33 aa.

La mayor desventaja de esta técnica es la imposibilidad de incorporar aminoácidos no naturales en la secuencia a sintetizar, lo que dificulta la búsqueda de compuestos más estables metabólicamente así como la producción de péptidos producto del metabolismo secundario de otra especie. Recientemente se han podido incorporar aminoácidos no naturales en proteínas expresadas, pero esta incorporación se reduce a posiciones muy concretas de la secuencia.^{8,9} Otro proyecto más ambicioso es el de la ampliación del código genético de *E. Coli* con codones de 4 y 5 bases o bases no naturales para permitir la codificación de más aminoácidos, pero estos proyectos se encuentran aún en proceso de optimización.¹⁰

Otra de las principales desventajas de esta técnica respecto a la síntesis química para péptidos de tamaño pequeño es la elevada cantidad de tiempo que se ha de invertir antes de la producción de las primeras cantidades de compuesto. Esto es particularmente crucial en las primeras etapas del desarrollo de un compuesto, donde la cantidad de material que se necesita para evaluar las propiedades de la sustancia y sus posibilidades de convertirse en un buen fármaco son relativamente reducidas. Otras desventajas son la dificultad de escalado, pues la disponibilidad de fermentadores cada vez mayores es menor, y la toxicidad del producto, que puede hacer que el microorganismo sea sensible al producto sintetizado.

2- Uso de plantas (o animales) transgénicos

Este tipo de técnicas están experimentando un gran auge en los últimos años debido a la gran eficiencia del proceso, permitiendo una producción de producto mucho más elevada que en el caso de las técnicas recombinantes tradicionales sin la necesidad de utilizar fermentadores cada vez más grandes en la etapa de escalado. Actualmente no se produce ningún péptido o proteína de manera comercial, aunque diversas empre-

sas están desarrollando programas para su uso. Un ejemplo de esto es la producción de Calcitonina en plantas de tabaco transgénicas, que en una escala inicial ha demostrado poder producir hasta un 12 % de la proteína soluble total, esto es, del conjunto de proteínas que se obtienen mediante extracción con agua del organismo triturado. Mediante este proceso se ha podido reducir el coste de producción en más del 90 %.¹¹

La síntesis de principios activos mediante técnicas transgénicas no está afectada por la polémica en torno al uso de transgénicos, ya que el producto final se purifica del resto del organismo transgénico, dando lugar a un producto puro totalmente descrito e idéntico al producido mediante técnicas tradicionales, en contraposición a los alimentos producidos de tal manera, donde la legislación es mucho más estricta. Así, su uso para la síntesis de péptidos o proteínas es aplicable a corto plazo.

Aún así, esta técnica conserva varias de las desventajas de las técnicas recombinantes:

-Tan sólo se pueden sintetizar péptidos que contengan los 20 aminoácidos naturales.

-Excepto en casos puntuales no se pueden realizar modificaciones postraduccionales en los péptidos, como formación de puentes disulfuros o glicosilaciones selectivas.

-Se necesita un tiempo de desarrollo previo elevado antes de la producción del primer gramo de compuesto.

-Su eficacia para la síntesis de péptidos pequeños es dudosa, decantándose más por la síntesis de péptidos grandes.

-El producto sintetizado no debe ser tóxico para el organismo que lo produce.

3- Síntesis química

La síntesis química es la tercera opción para la síntesis de péptidos a escala industrial. En oposición a las dos anteriores, el tiempo necesario para la obtención de las primeras cantidades de producto es mínimo, se pueden incorporar aminoácidos no naturales y otros motivos estructurales de manera relativamente sencilla y se pueden sintetizar bibliotecas de análogos de manera igual de efectiva. Las desventajas son otras:

-Es un proceso menos ecológico.

-La producción de péptidos considerados grandes (>50aa) es menos viable.

-La producción de grandes cantidades de compuesto es costosa.

La síntesis química de péptidos se divide en dos

estrategias muy diferenciadas. La síntesis en solución y la síntesis en fase sólida.

1- Síntesis de péptidos en solución

Este tipo de síntesis se realiza siguiendo la filosofía de química orgánica tradicional, utilizando reacciones que se desarrollan en una disolución homogénea. El nacimiento de la síntesis de la química de péptidos en solución se sitúa en 1901, cuando Emil Fischer sintetizó por primera vez un dipéptido, glicil-glicina. Pero no se consolida hasta que en 1954 Du Vigneaud sintetiza por primera vez, tras dos años de trabajo, la hormona natural Oxitocina, un decapeptido,¹² por cuyo trabajo obtuvo el premio Nobel en 1955.

Este tipo de química se basa en un esquema sintético iterativo utilizando reacciones en medio homogéneo (**Figura 3, esquema A**). Es tedioso y largo de realizar, pero tiene la ventaja que su validación para la aprobación del proceso sintético por parte de los organismos que regulan los fármacos, el FDA (Federal Drug Administration) en EEUU y el EMEA (European Agency for the Evaluation of Medicinal products) en la UE, es similar a la de cualquier otro fármaco, siendo su escalado mucho más rutinario. Otra desventaja es que el proceso no es eficiente para la síntesis de bibliotecas de compuestos, al necesitar una etapa de purificación en cada ciclo de síntesis, siendo útil tan sólo en el proceso industrial de péptidos pequeños (2-35 aa), aunque largo y poco eficiente. Actualmente son muchos los péptidos comerciales sintetizados mediante esta

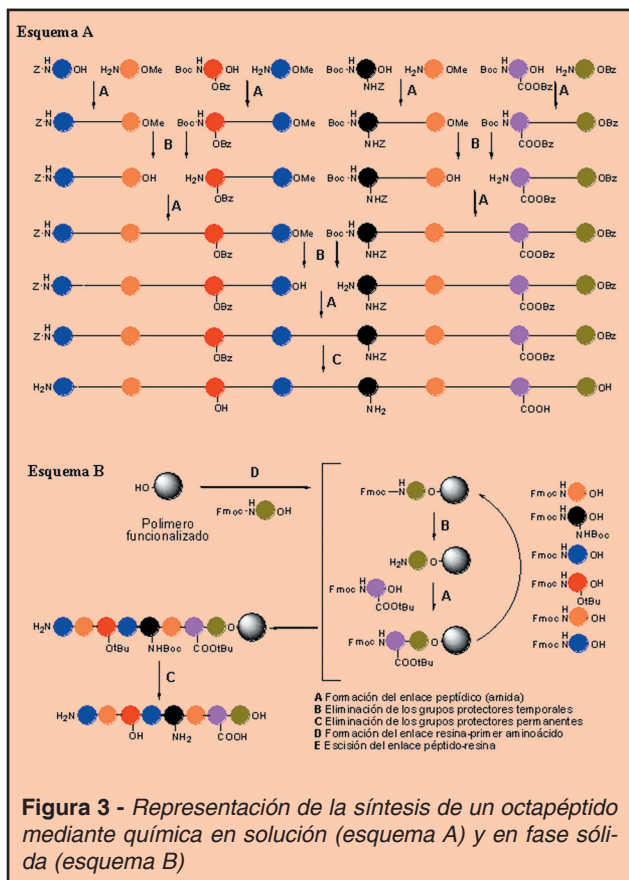


Figura 3 - Representación de la síntesis de un octapéptido mediante química en solución (esquema A) y en fase sólida (esquema B)

metodología, como felipresina (9 aa), glipresina (12 aa), enalapril (2 aa), bivalirudin (20 aa), goserelina (10 aa) y las calcitoninas (31-32 aa), por citar algunos ejemplos.

2- Síntesis de péptidos en fase sólida

Este tipo de química nace en 1963 cuando Merrifield describe por primera vez la síntesis sobre fase sólida de péptidos. Esta nueva estrategia¹³ se basa en hacer crecer el péptido sobre un polímero insoluble, mediante una metodología igual de iterativa que la clásica pero mucho menos tediosa al realizar las purificaciones en cada paso mediante una simple filtración (**Figura 3, esquema B**). Esta metodología permite reducir el tiempo de síntesis de péptidos de varios meses a pocos días, se puede automatizar y es aplicable a la síntesis de extensas bibliotecas de compuestos para la búsqueda de nuevos agentes terapéuticos. Por otra parte, la falta de intermedios aislables y la dificultad inherente de realizar acoplamiento difíciles aumentan en cada paso la posibilidad de obtener mezclas de compuestos, por lo que las agencias reguladoras se han mostrado en el pasado escépticas a la hora de validar procesos industriales para la producción de fármacos siguiendo esta metodología. Aún así, este proceso ya se está aplicando para la producción de fármacos peptídicos, como por ejemplo la corticotropina humana y ovina (41 aa), las calcitoninas de salmón y de anguila (32 aa), leuprolido (9 aa), goserelina (10 aa), buserelina (9 aa) o el factor de liberación de la hormona del crecimiento 1-29 (29 aa). Cabe destacar que esta estrategia de síntesis ha sido el germen de un nuevo tipo de química, llamada SPOS (química orgánica sobre fase sólida) que amplía la capacidad de síntesis a cualquier tipo de molécula orgánica, aprovechando las características de rapidez, sistematización y posibilidad de sintetizar bibliotecas de compuestos que facilita este tipo de química.

SÍNTESIS QUÍMICA DE PÉPTIDOS A GRAN ESCALA

Tradicionalmente, la mayoría de los péptidos comerciales han sido hormonas muy potentes o análogos de éstas. Debido a su gran potencia y al relativamente reducido nivel de mercado, la escala de producción no es muy alta, situándose en torno a kilogramos. Un ejemplo es el leuprolido, donde un kilogramo de compuesto permite producir 300.000 dosis semanales ó 120.000 dosis mensuales para terapia contra cáncer de próstata ó 240.000 dosis mensuales para el tratamiento de endometriosis.

Este hecho, unido a los factores intrínsecos de los péptidos (dificultades en la administración y baja estabilidad metabólica) y a los factores que limitan la síntesis mediante las estrategias descritas anteriormente han impedido el salto de la producción de péptidos a escala de multitoneladas durante años.

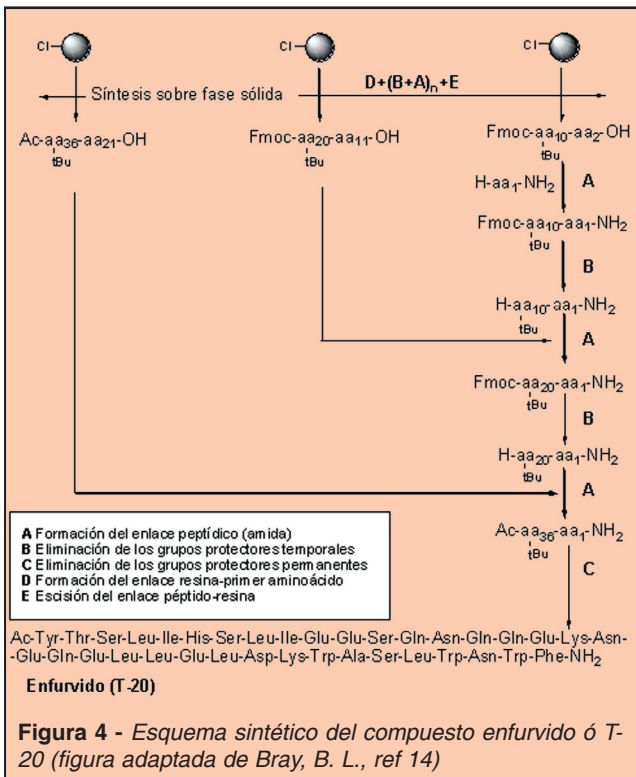
En los últimos años han aparecido un gran número de compuestos peptídicos-no hormonales con actividades muy interesantes desde un punto de vista farmacéutico.

Estos productos provienen tanto de fuentes naturales como de moléculas creadas mediante programas de química combinatoria o de diseño estructural. Las hormonas son mensajeros naturales de nuestro organismo, y disponen de un receptor que amplifica su señal, por lo que una pequeña cantidad provoca una elevada respuesta. Estos nuevos péptidos no-hormonales, al no disponer de un sistema de amplificación de su señal, necesitan motivos estructurales adicionales que eviten la degradación proteolítica y, en última instancia, mayor cantidad de compuesto. El desarrollo industrial de estos compuestos no-hormonales ha provocado el aumento de la capacidad de producción de las moléculas de este tipo, lo que a su vez hace más atractiva la investigación en este tipo de compuestos.

Un ejemplo claro de estos nuevos compuestos peptídicos es el Enfuvirtido (también conocido como Fuzeon o T-20). Este compuesto desarrollado conjuntamente por Trimeris y Roche, es capaz de disminuir la carga del virus del sida en pacientes por debajo de los niveles detectables. El T-20 es un péptido con su extremo C-terminal en forma de amida compuesto por 36 aminoácidos naturales, estando acetilado en su extremo N-terminal. Su mecanismo de acción pasa por la inhibición de la fusión del VIH con la membrana celular, siendo muy potente y selectivo. El talón de Aquiles del fármaco, aprobado recientemente en España para el tratamiento del SIDA, es la elevada dosis diaria requerida para el tratamiento, de 180 mg por día y paciente, o de 80 g por año y paciente, administrado de manera crónica. Estos datos previenen actualmente unos requerimientos de producción de 3 toneladas por año. Cabe destacar que el péptido que se produce mediante síntesis química a mayor escala actualmente es la Oxitocina, con algo más de 50 Kg por año para consumo tanto humano como animal. El resto de péptidos en el mercado sitúan su producción claramente por debajo de los 10 Kg/año. Otro dato representativo es que tan sólo otros dos péptidos aprobados para consumo humano y sintetizados químicamente superan los 30 aminoácidos, las calcitoninas y la corticotropina.

Todos estos factores provocan que la síntesis del T-20 a gran escala sea un hecho que está revolucionando el campo de los péptidos. Los responsables de Trimeris y Roche han abordado la síntesis de éste compuesto mediante un proceso químico que combina química sobre fase sólida y química en solución (**Figura 4**). Este proceso mejora el rendimiento de la síntesis lineal del péptido sobre fase sólida de un 6-8 % a un 30 %.¹⁴

El verdadero problema por resolver, tal y como se ha comentado anteriormente, es la validación del proceso de síntesis a escala industrial por parte de las agencias reguladoras. Aparentemente, el proceso tiene muchas similitudes con la síntesis industrial de una molécula orgánica pequeña, como un rendimiento global del 30%, un ciclo de producción de cuatro meses y siete purificaciones. La diferencia radica en el número de pasos, ya que en lugar de utilizar de siete a diez pasos como para una molécula pequeña, el T-20 se sintetiza



utilizando 106 pasos, 99 de ellos en fase sólida. Un error sistemático que provoque la pérdida de calidad del producto en un 0,1 % en cada uno de los pasos sobre fase sólida puede ser indetectable por los métodos analíticos, y se amplifica hasta un 3% del producto final.

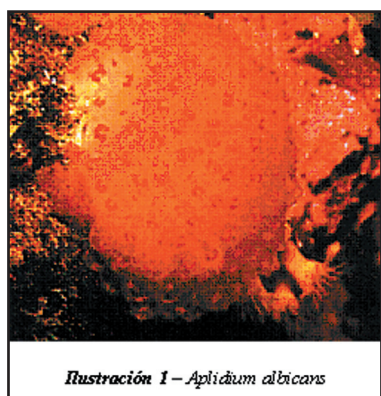
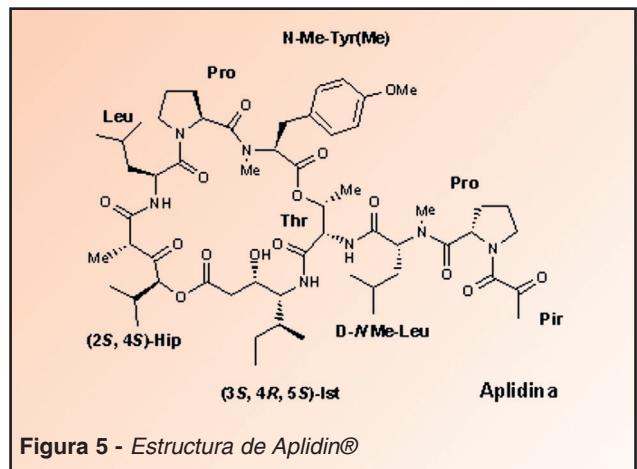
Otro problema importante es el hecho de que los costes de producción se elevan hasta unos 75-100 \$ por gramo y por residuo debido a que las síntesis se tienen que realizar en condiciones sGMPL (small Good Manufacturing Practice Laboratory) por científicos con gran experiencia y los aminoácidos de partida debidamente protegidos son caros.¹⁵ Según Brian L. Bray,¹⁴ director del proyecto del T-20 en Trimeris, esto es cierto si se aplica a una escala de pocos kilogramos de producto, pero al aumentar la escala hasta una producción de alrededor de 100 Kg el coste bajaría hasta 7.5-10 \$ gramo por residuo, y si se aplica a una escala de multitoneladas por año, este valor podría bajar hasta valores inferiores a 1 \$ gramo por residuo. Esto está apoyado también por la disminución del valor de los aminoácidos protegidos en el mercado, que en 1997 se sintetizaban en plantas piloto en una escala de decenas de kilogramos por lote y que se podrían acomodar a una escala de multitoneladas por año, ya que la mayoría de los Fmoc-aminoácidos no están patentados, y los que lo están se han expandido licencias a diversas compañías, lo que lleva a la posibilidad de obtener precios competitivos en un periodo relativamente corto de tiempo.

De forma paralela otras compañías se están preparando para producir compuestos peptídicos a escala de multitoneladas. Adventis Pharmaceuticals ha anunciado el inicio del proceso de producción de su compuesto

BlockAide/CR (R15K).¹⁶ Este compuesto es un péptido de 15 aminoácidos que mimetiza el giro V3 del VIH, impidiendo la entrada del virus a las células del sistema inmune humano. Actualmente se encuentra en fase clínica Ib/IIa, y se espera que sea un buen competidor del T-20, pues el coste estimado del tratamiento con el nuevo producto es de 3.500 \$/año, mientras que el del T-20 se sitúa en 20.000-25.000 \$/año.

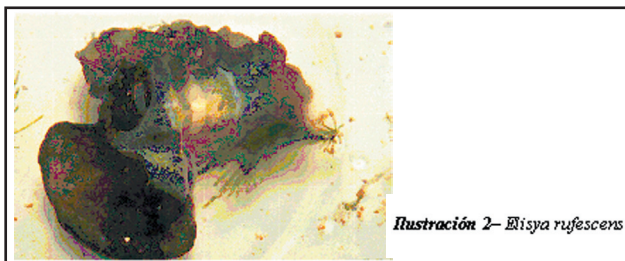
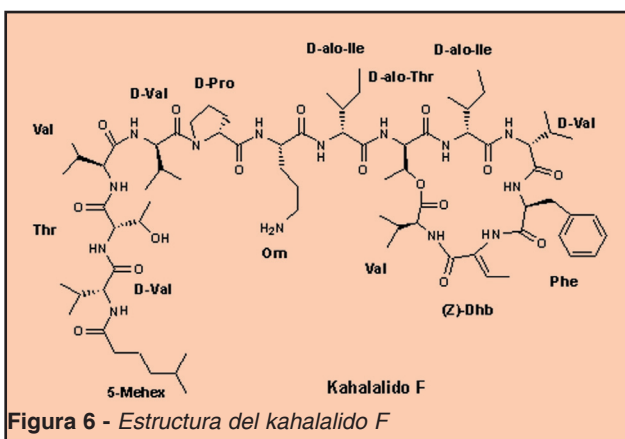
Otro ejemplo de un péptido producido a gran escala es el bivalirudina (Angiomax), un anticoagulante sanguíneo en pacientes con angina inestable. Bivalirudina consta de 20 aminoácidos, uno de ellos no natural.¹⁶ Fue desarrollado por Biogen y aprobado por la FDA en diciembre del 2000, actualmente la licencia de explotación la dispone The Medicines Company. La producción de este compuesto a gran escala se está llevando a cabo mediante un novedoso método convergente en fase líquida llamado Chemilog, que según sus creadores permitirá un coste inferior a los 100 \$/g compuesto (5 \$/g/residuo) para cantidades de producción superiores a 100 Kg de producto.

A nivel nacional, la compañía PharmaMar S.A. está desarrollando, entre otros, dos compuestos de origen peptídico con propiedades antitumorales: Aplidin® y Kahalalido F. Estos dos compuestos son de origen marino y se generan en el metabolismo secundario, incorporando una serie de motivos estructurales no proteínogénicos que modulan su actividad y retrasan su degradación, factor importante ya que no tienen la función hormonal sino de ataque y defensa del organismo frente a otras especies.



Aplidin® (**Figura 5**) es un compuesto de la familia de las didemninas, aislada de tunicados, concretamente de *Aplidium Albicans* (**Ilustración 1**).¹⁷ Presenta actividad frente al carcinoma de células renales, el melanoma maligno, los tumores de origen endocrino y el carcinoma medular de tiroides. Este compuesto ha sido designado como fármaco huérfano para la leucemia aguda linfoblástica. Desde un punto de vista químico Aplidin® es un depsipéptido¹⁸ cíclico compuesto por siete aminoácidos, un hidroxiaácido y un oxoácido terminal.

Durante el desarrollo preclínico se utilizaba una síntesis hemisintética para su obtención, esto es, se obtenía realizando modificaciones químicas sobre un precursor de origen natural, concretamente sobre la didemnina A, compuesto considerablemente más abundante. En vistas a una futura comercialización, se ha conseguido un



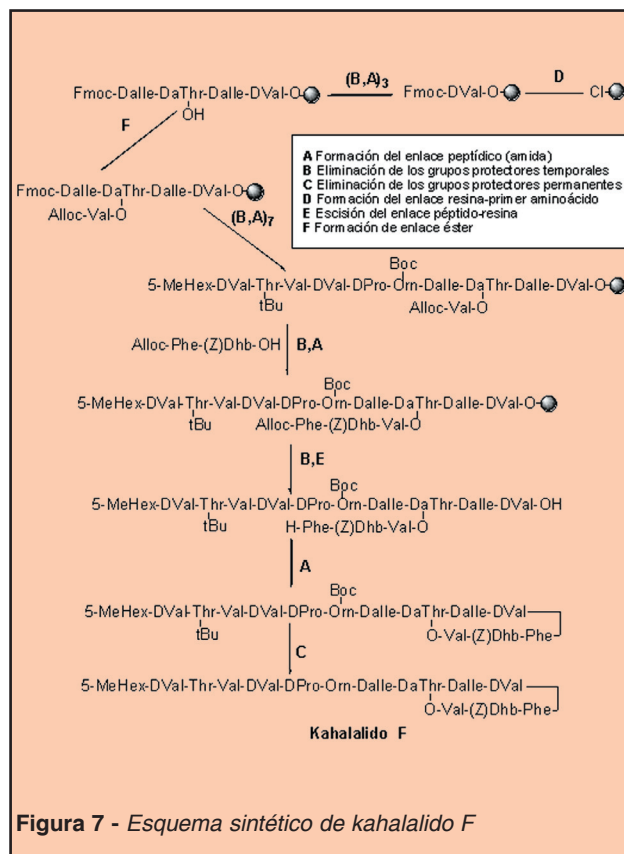
proceso de obtención mediante síntesis en solución¹⁹ que ya ha sido escalado, y que según la compañía asegura una producción industrial rentable de la molécula.²⁰

Kahalalido F (**Figura 6**), por su parte, es un compuesto aislado del molusco marino *Elysia rufescens* (**Ilustración 2**), y del alga *Bryopsis pennata* y ha mostrado propiedades antitumorales in vitro contra cáncer de colon y próstata,²¹ así como una toxicidad muy baja en fase clínica I. Actualmente se encuentra en fase clínica II en hepatocarcinoma. Este compuesto es también un depsipéptido cíclico y está formado por 13 aminoácidos y un ácido alifático terminal. Entre los motivos no proteinogénicos que presenta cabe destacar la presencia de un didehidroaminoácido.

La síntesis química de este compuesto se realizó mediante una estrategia combinada, realizándose la ma-

yoría de reacciones en fase sólida (26) y las dos últimas etapas en solución. Tan sólo se realiza una purificación, al final de la síntesis (**Figura 7**).²² Esta ruta permite la obtención del compuesto en apenas tres semanas, tiempo extraordinariamente corto teniendo en cuenta el tamaño de la molécula, y que ha permitido producir los primeros gramos de compuesto. Debido a la eficiencia del proceso, se ha pensado utilizar la misma ruta para realizar el escalado a nivel industrial, pasando a ser otro de los productos pioneros en ser sintetizados utilizando la fase sólida en gran escala.

Así, la eliminación de las barreras técnicas y económicas en la producción y administración de péptidos bioactivos está ampliando horizontes en el mundo de los péptidos. En estos momentos, la química de péptidos está pasando de ser un instrumento ligado casi exclusivamente a la investigación básica, donde los agonistas y antagonistas hormonales eran las únicas moléculas peptídicas que se comercializaban, a ser una herramienta que permite la obtención de compuestos con un mecanismo de acción más amplio, ya que puede ser competitivo a escala industrial respecto a las moléculas orgánicas tradicionales.



AGRADECIMIENTOS

El trabajo en el laboratorio de los autores está financiado por el Ministerio de Ciencia y Tecnología (DGCYT), la Generalitat de Catalunya y PharmaMar S.A. Se agradece asimismo a PharmaMar la cesión de las ilustraciones 1 y 2.

REFERENCIAS

- 1) Los nombres de los aminoácidos se encuentran abreviados según la recomendación de la IUPAC-IUPAB Comisión of Biochemical Nomenclature, *J. Biol. Chem.*, **1972**, *247*, 977-983.
- 2) Converting a peptide into a drug: Strategies to improve stability and bioavailability. Adessi, C., Soto, C. *Curr. Med. Chem.* **2002**, *9*, 963.
- 3) Therapeutic peptides, Lien, S.; Lowman, H. B., *TRENDS in Biotechnology*, **2003**, *21*, 556-562.
- 4) Merrifield, R. B., *Federation Proc.*, **1962**, *21*, 412.
- 5) Solid phase peptide synthesis. I. The synthesis of a tetrapeptide, Merrifield, R. B., *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 2149.
- 6) Peptides as drugs: Is there a market?, Loffet, A, *J. Peptide Sci.*, **2002**, *8*, 1-7.
- 7) Therapeutics peptides revisited, Latham, P. W., *Nat. Biotechnol.*, **1999**, *17*, 755-757.
- 8) An Experimental Approach to Evaluating the Role of Backbone Interactions in Proteins Using Unnatural Amino Acid Mutagenesis, Koh, J. T.; Cornish, V. W.; Schultz, P. G., *Biochemistry*, **1997**, *36*, 11314-11322.
- 9) Enhanced D-Amino Acid Incorporation into Protein by Modified Ribosomes, Debkova, L. M.; Fahmi, N. E.; Golovine, S. Y.; Hecht, S. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 6616-6617.
- 10) Five-base codons for incorporation of nonnatural amino acids into proteins, Hoshika, T.; Ashizuka, Y.; Murakami, H.; Sisido, M., *Nucleic Acids Res.*, **2001**, *29*, 3646-3651.
- 11) www.eraplantech.com/cas/zera.html
- 12) The synthesis of an octapeptide amide with the hormonal activity of oxytocin, Du Vigneaud, V.; Ressler, C.; Swan, J. M.; Roberts, C. W.; Katsoyannis, P. G.; Gordon, S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1953**, *75*, 4879-4880.
- 13) Chemical Approaches to the synthesis of peptides and proteins, Lloyd-Williams, P.; Albericio, F.; Giralt, E., *Boca Raton, FL: CRC Press*, **1997**.
- 14) Large-scale manufacture of peptide therapeutics by chemical synthesis, Bray, B. L., *Nat. Rev.*, **2003**, *2*, 587-593.
- 15) Therapeutic peptides: the devil is in the detail, Kelley, W. S., *Biotechnol.*, **1996**, *14*, 28-31.
- 16) Rapid peptide synthesis, Sutherland, L., *Genetic Engineering News*, **2003**, *23* (13), 35-40.
- 17) Dehydrodidemnin B, Rinehart, K. L.; Lithgow-Bertelloni, A. M., *PCT Int. Appl.* **1991**, WO 9104985.
- 18) Un depsipéptido es un péptido en el que uno o varios enlaces amida están sustituidos por enlaces tipo éster.
- 19) Total Synthesis of Dehydrodidemnin B. Use of Uronium and Phosphonium Salt Coupling Reagents in Peptide Synthesis in Solution. Jou, G.; Gonzalez, I.; Albericio, F.; Lloyd-Williams, P.; Giralt, E., *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 354-366.
- 20) www.pharmamar.es, (nota de prensa), 3 de abril de **2001**.
- 21) Kahalalide F: a bioactive depsipeptide from the sacoglossan mollusk *Elysia rufescens* and the green alga *Bryopsis* sp, Hamann, M. T.; Scheuer, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5825-5826.
- 22) Synthesis and structure determination of kahalalide F, López-Macià, À.; Jiménez, J. C.; Royo, M.; Giralt, E.; Albericio, F., *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 11398-11201.

PUBLICACIONES

Revista Española de Física

Indice

CIENTOS AÑOS DE FÍSICA EN ESPAÑA

Lo que va de ayer a hoy. *Alfredo Tiemblo* 1

Foro.
- Reflexiones sobre la enseñanza de la Física en el siglo XXI. *Marcelo Alonso* 3

Semblanza.
- Francisco Morán Samaniego (1901-1984). *Manuel Castans* 6
- Miguel Catalán, una obra, un ejemplo. *Alberto Galindo Tixaire* 8

TEMAS DE FÍSICA

El sistema Tierra. *Agustín Udías*... 16
El Instituto Geográfico Nacional. *José Manuel Martín solares* 17
El Instituto Nacional de Meteorología de España cumple veinticinco años. *Jaime García-Lega* 19
Estructura interna de la Tierra. *Josep Gallart* 21
Geofísica en la Universidad Española. *Agustín Udías* 26
Terremotos y fallas. *Dinámica de la Tierra*. *Agustín Udías y Elisa Buforn* 27

La geodesia espacial, una herramienta de Futuro. *Jorge Gárate y José Martín Davila* 33
Oceanografía Física: de la exploración a la investigación científica. *Gregorio Parrilla Barrera* 39
Una visión sobre el estado actual de la investigación en Geomagnetismo. *J. M. Toria* 47
Evolución y tendencias actuales en predicción meteorológica. *Angel Rivera Pérez* 52
El reto del cambio climático: Situación actual y perspectivas. *Concepción Martínez Lope y Jesús Merchan Rubio* 57

Premios y Distinciones. 56

ENSEÑANZA

Informe sobre la Convergencia de los estudios relacionados con la Física en el Espacio Europeo de Educación superior. *R.F. Álvarez-Estrada, J.M.G. Gómez, J. Gargas, M. Muñas J. Santamaría, A. Udías y R. Weigand* 63

Noticias. 69

