

# Administración y disposición de péptidos y proteínas terapéuticas



Tema 21

# Índice de contenidos

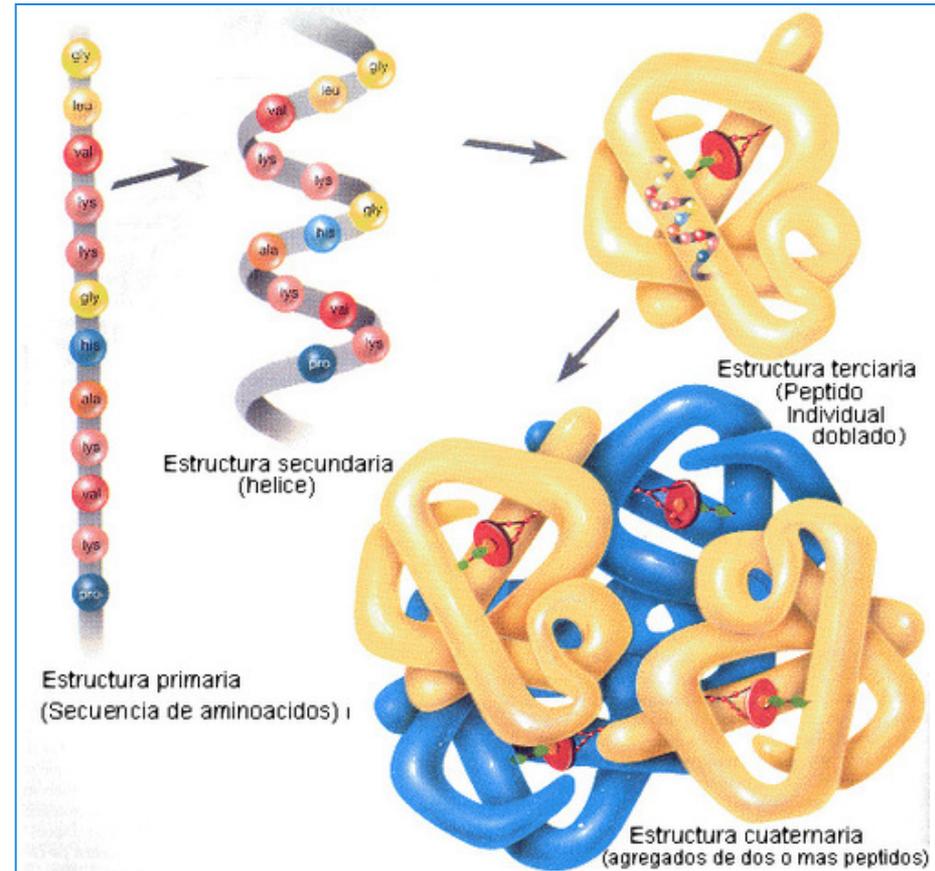
---

- ❑ Introducción
- ❑ Fuente de proteínas terapéuticas
- ❑ Preparados parenterales
- ❑ Vías de administración
- ❑ Formas de mejorar la absorción
- ❑ Control de la liberación

# Introducción

## Proteínas:

- **Estructura primaria:** cadenas de aminoácidos
- **Estructura secundaria:** tridimensional, hélices  $\alpha$  o láminas  $\beta$
- **Estructura terciaria:** La estructura global de la proteína depende de la posición correcta de las distintas subunidades interrelacionadas.
- **Estructura cuaternaria:** diferentes moléculas establecen interacciones para dar lugar a una estructura mayor y bien definida.



*Hipertextos del Área de la Biología. Universidad Nacional del Nordeste • Fac. de Agroindustrias, Saenz Peña, Chaco • Fac. Ciencias Agrarias, Corrientes. República Argentina • ©1998-2008. Reproducción autorizada únicamente con fines educativos citando su origen <http://www.biologia.edu.ar/macromoleculas/structup.htm>*

# Introducción

---

- ❑ Moléculas grandes: paso lento a través de las barreras epiteliales (TGI)
- ❑ Degradación en el TGI



## ADMINISTRACIÓN PARENTERAL

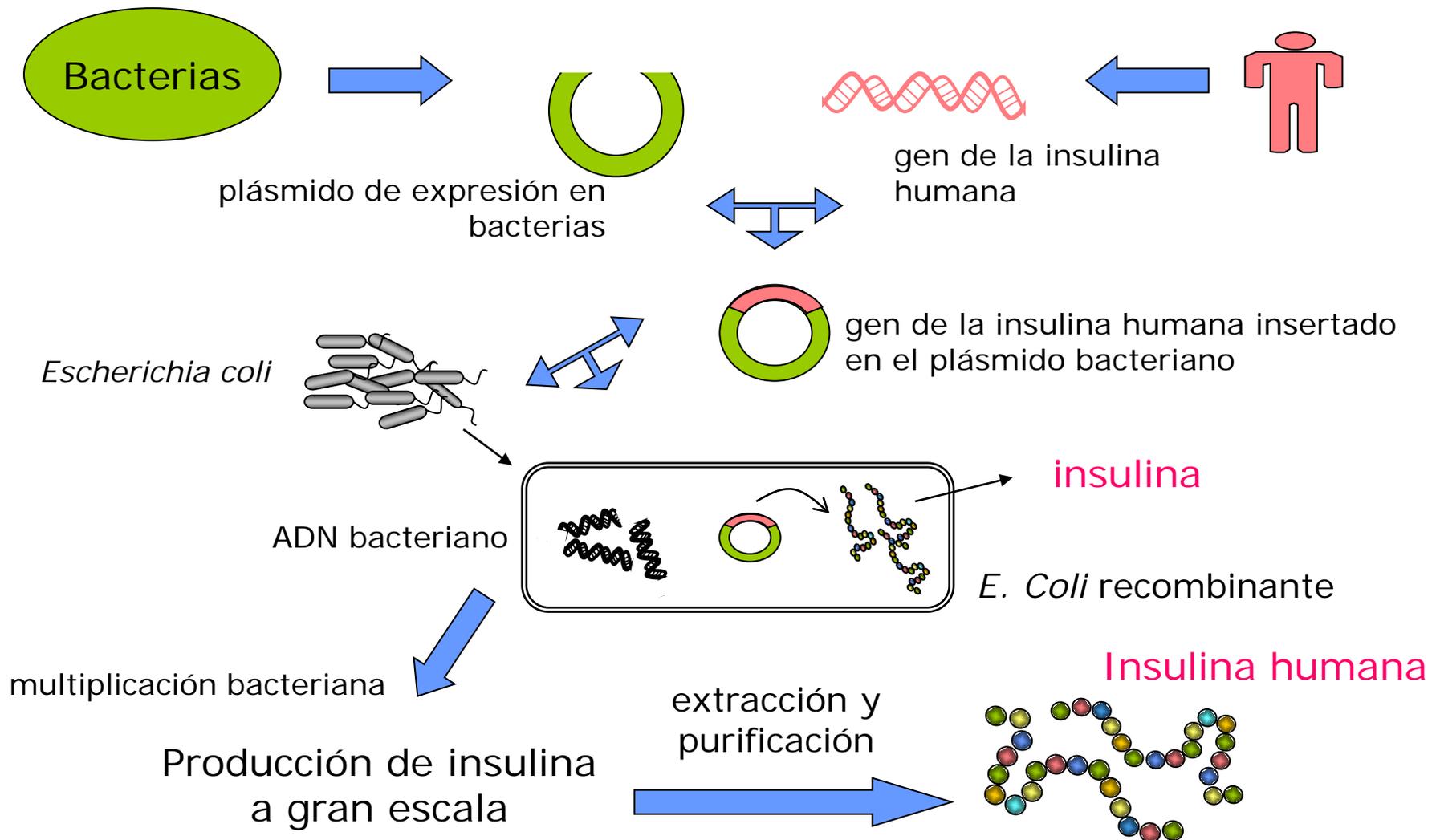
- ❑ Respuesta inmunitaria:
  - Disminución de la respuesta
  - Graves problemas secundarios
- ❑ Estabilidad (periodo de conservación limitado)

# Fuente de las proteínas terapéuticas

---

- ❑ Tecnología de ADN recombinante (insulina, eritropoyetina, anticuerpos monoclonales)
- ❑ No siempre idénticas a las sustancias endógenas
- ❑ Obtención a partir de sangre humana o de animales: albúmina, antisueros, etc..

# Fuente de las proteínas terapéuticas



# Ejemplo de proteínas terapéuticas

---

Proteína	Uso terapéutico
$\gamma$ -interferón	Carcinoma
$\beta$ -interferón	Esclerosis múltiple
Activador del plasminógeno tisular	Fibrinólisis
Eritropoyetina	Estimulación de la eritropoyesis
Insulina	Diabetes tipo I
Hormona de crecimiento	Enanismo
Factor VIII de la coagulación	Hemofilia

# Preparados parenterales

---

- ❑ Inestabilidad física:
  - ❑ Temperatura (solución acuosa)
  - ❑ Adsorción en las paredes del envase: agregación
- ❑ Inestabilidad química:
  - ❑ Desaminación
  - ❑ Oxidación
  - ❑ Isomerización (L→D)
  - ❑ Favorecida por los excipientes
- ❑ Requisitos microbiológicos (esterilidad)

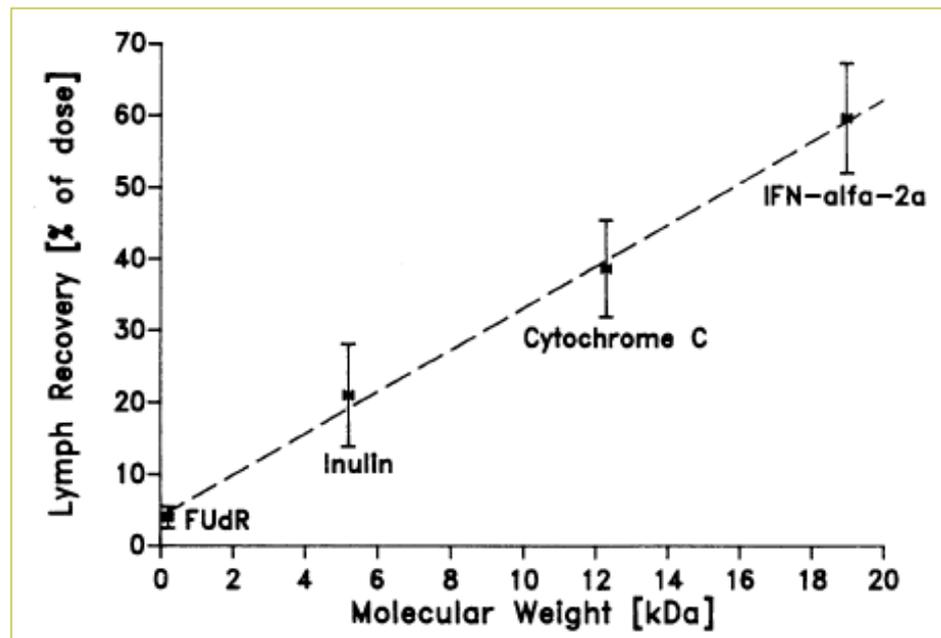
# Vías de administración

---

- ❑ Vía oral:
  - ❑ Degradación y absorción lenta
  - ❑ Adecuada para algunas vacunas (vacunas orales)
- ❑ Vía endovenosa:
  - ❑ Eliminación rápida
- ❑ Vía intramuscular
- ❑ Vía subcutánea
- ❑ Vías alternativa: nasal, pulmonar, rectal, bucal, transdérmica

# Administración intramuscular y subcutánea

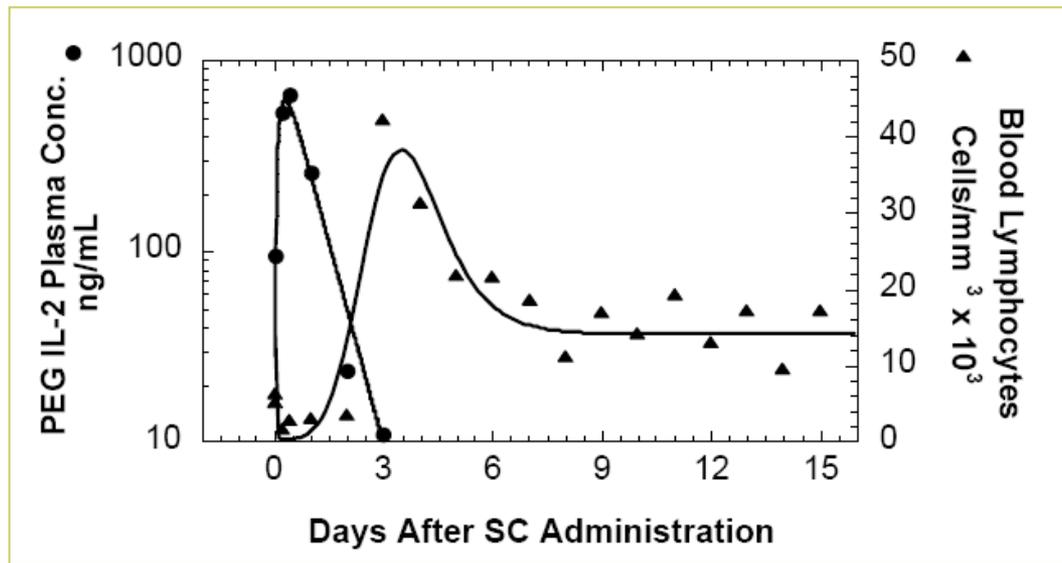
- ❑ Permanencia en sangre mayor que tras la administración IV
- ❑ Vía SC: Si la proteína es grande: absorción linfática



Correlación entre el peso molecular y la recuperación acumulada en la linfa eferente del ganglio linfático poplíteo derecho tras la administración subcutánea en la parte inferior de la pata posterior de la oveja.

# Administración intramuscular y subcutánea

- No siempre hay relación niveles en sangre y respuesta (PK/PD): IL-2



Farmacocinética y farmacodinamia (modificación del recuento de linfocitos sanguíneos) de PEG-IL-2 tras la administración subcutánea de 10 MUI/Kg a ratas.  
PEG: polietilenglicol

# Vías de administración alternativas

Vía de administración	Ventajas respecto a la vía oral	Inconvenientes respecto a la vía oral
Nasal	Fácil acceso, captación rápida, eficacia demostrada con algunos fármacos, actividad proteolítica inferior al TGI, disminuye el efecto de primer paso hepático	Reproducibilidad (especialmente en condiciones patológicas), seguridad (movimiento ciliar), baja biodisponibilidad de proteínas
Pulmonar	Acceso relativamente fácil, captación rápida, eficacia demostrada con algunos fármacos, actividad proteolítica inferior al TGI, disminuye el efecto de primer paso hepático	Reproducibilidad (especialmente en condiciones patológicas, fumadores), seguridad (inmunogénesis), presencia de macrófagos pulmonares
Rectal	Fácil acceso, disminuye el efecto de primer paso hepático, actividad proteolítica inferior al TGI, eficacia demostrada con algunos fármacos	Baja biodisponibilidad de proteínas

# Vías de administración alternativas

---

Vía de administración	Ventajas respecto a la vía oral	Inconvenientes respecto a la vía oral
Bucal	Fácil acceso, disminuye el efecto de primer paso hepático, actividad proteolítica inferior al TGI, eficacia demostrada con algunos fármacos	Baja biodisponibilidad de proteínas
Transdérmica	Fácil acceso, disminuye el efecto de primer paso hepático, actividad proteolítica inferior al TGI, eficacia demostrada con algunos fármacos	Baja biodisponibilidad de proteínas

# Formas de mejorar la absorción

---

- ❑ Inhibidores de proteasas: bacitracina
- ❑ Promotores de la absorción: sales biliares
- ❑ Excipientes mucoadhesivos: Insulina+quitosano por vía nasal

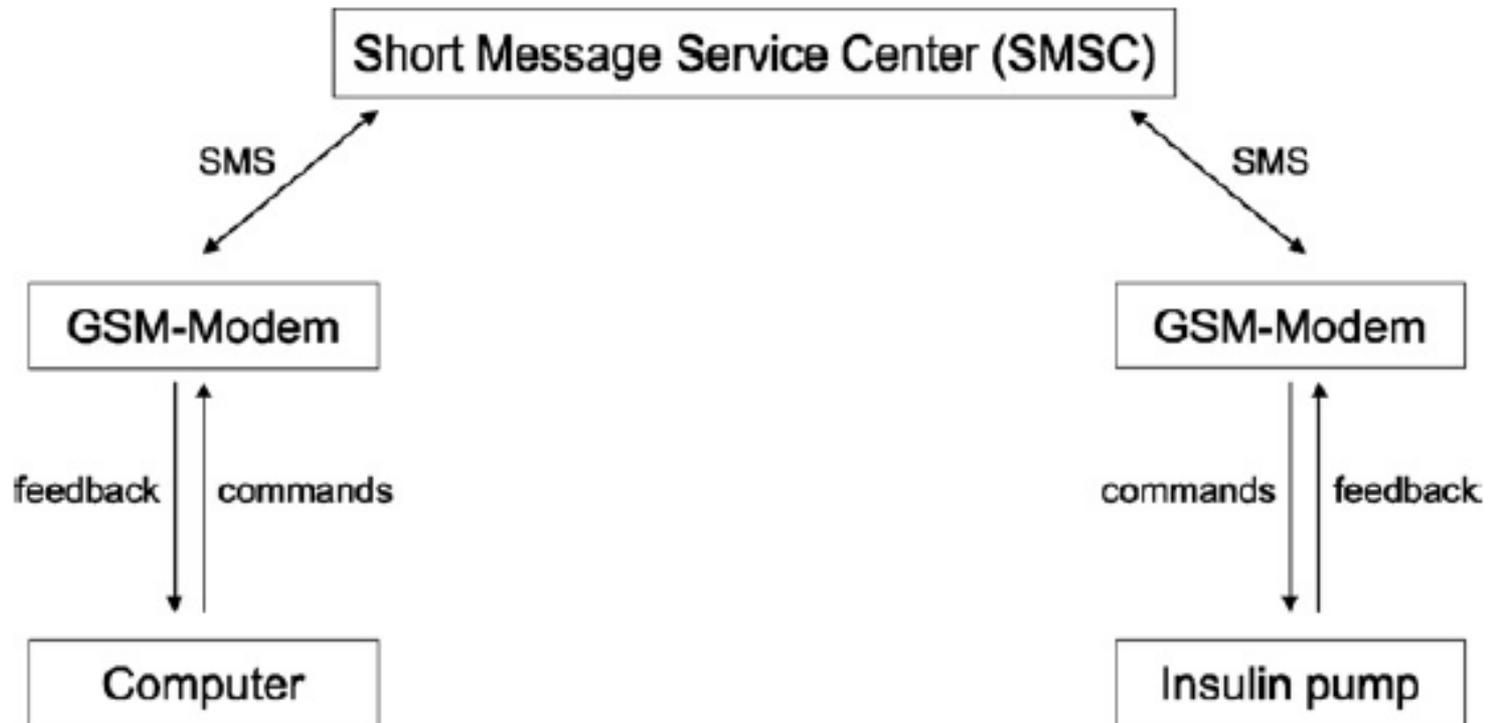
# Control de la liberación

---

- ❑ Sistemas de liberación controlada: complejos insulina-Zn<sup>2+</sup>
- ❑ Bombas portátiles con ajuste individual de la liberación
- ❑ Bombas con liberación de insulina controlada por los niveles de glucosa (sistemas de asa cerrada):
  - ❑ Biosensor que controla la glucemia
  - ❑ Bomba de infusión con velocidad de bombeo ajustable
  - ❑ Dispositivo electrónico que controla el bombeo de insulina en función de la glucosa
- ❑ Páncreas artificial: implante de células  $\beta$  productoras de insulina
- ❑ Micro y nanopartículas
- ❑ Telemedicina



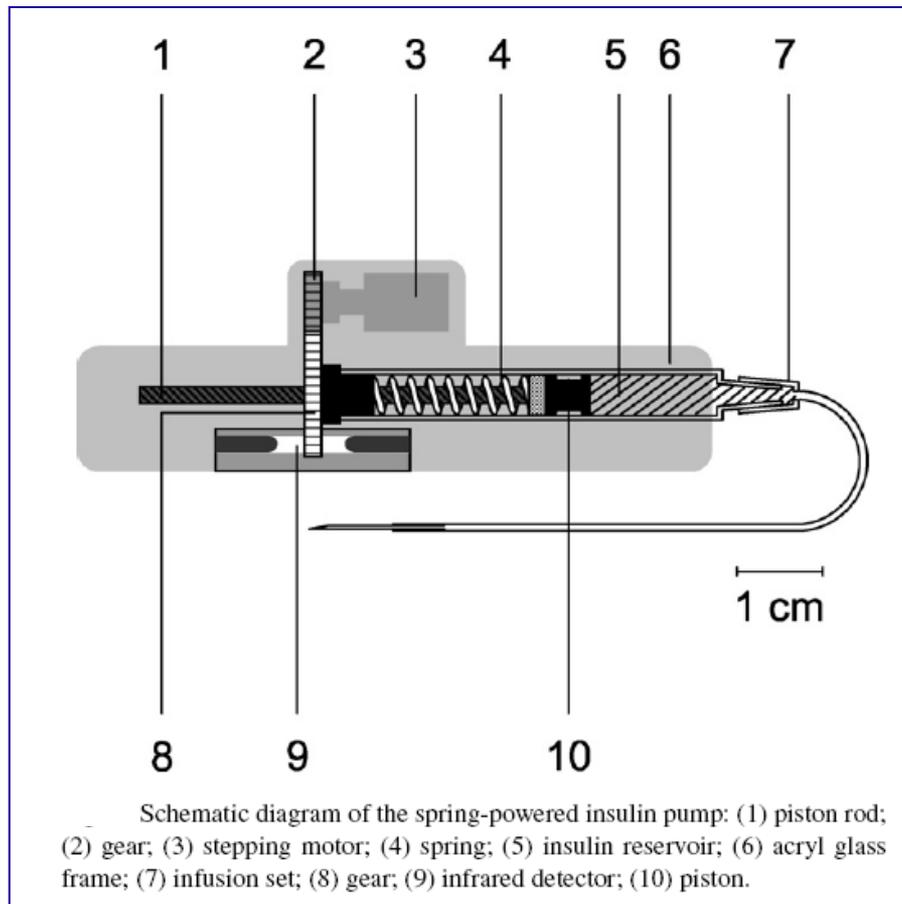
# Telemedicina: bomba de insulina



Esquema de sistema de administración a través de la bomba de insulina

*Gröning y col. Telemedicine: insulin pump controlled vía the Global System for Mobile Communications (GSM). Int J Pharm 2007;339:61-65*

# Telemedicina: bomba de insulina



Gröning y col. *Telemedicine: insulin pump controlled via the Global System for Mobile Communications (GSM)*. *Int J Pharm* 2007;339:61-65

# Telemedicina: bomba de insulina

**Pump Settings**

Some settings are required before the release can be initiated. Please enter the desired insulin release rates for each hour of the release profile.  
Release is started after pressing the "Start" button.

Insulin release (I.U./h)

12 AM - 1 AM:	<input type="text" value="0.4"/>	12 PM - 1 PM:	<input type="text" value="0.6"/>
1 AM - 2 AM:	<input type="text" value="0.5"/>	1 PM - 2 PM:	<input type="text" value="0.6"/>
2 AM - 3 AM:	<input type="text" value="0.6"/>	2 PM - 3 PM:	<input type="text" value="0.7"/>
3 AM - 4 AM:	<input type="text" value="0.8"/>	3 PM - 4 PM:	<input type="text" value="0.9"/>
4 AM - 5 AM:	<input type="text" value="1.3"/>	4 PM - 5 PM:	<input type="text" value="1.0"/>
5 AM - 6 AM:	<input type="text" value="1.5"/>	5 PM - 6 PM:	<input type="text" value="1.0"/>
6 AM - 7 AM:	<input type="text" value="1.2"/>	6 PM - 7 PM:	<input type="text" value="0.8"/>
7 AM - 8 AM:	<input type="text" value="0.9"/>	7 PM - 8 PM:	<input type="text" value="0.7"/>
8 AM - 9 AM:	<input type="text" value="0.6"/>	8 PM - 9 PM:	<input type="text" value="0.6"/>
9 AM - 10 AM:	<input type="text" value="0.6"/>	9 PM - 10 PM:	<input type="text" value="0.6"/>
10 AM - 11 AM:	<input type="text" value="0.6"/>	10 PM - 11 PM:	<input type="text" value="0.5"/>
11 AM - 12 PM:	<input type="text" value="0.6"/>	11 PM - 12 AM:	<input type="text" value="0.4"/>

Advanced settings

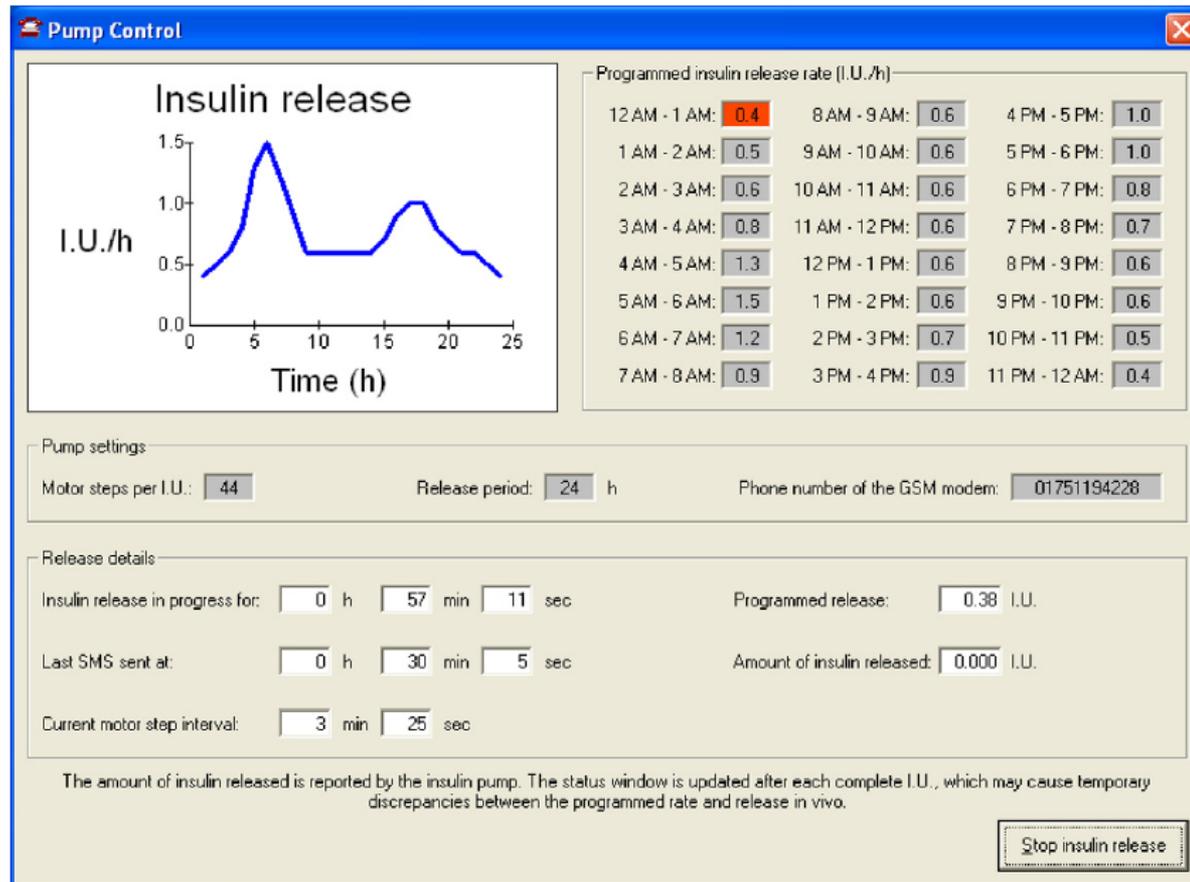
Motor steps required for 1 I.U.:

Release duration (in h):

Phone number of the GSM modem:

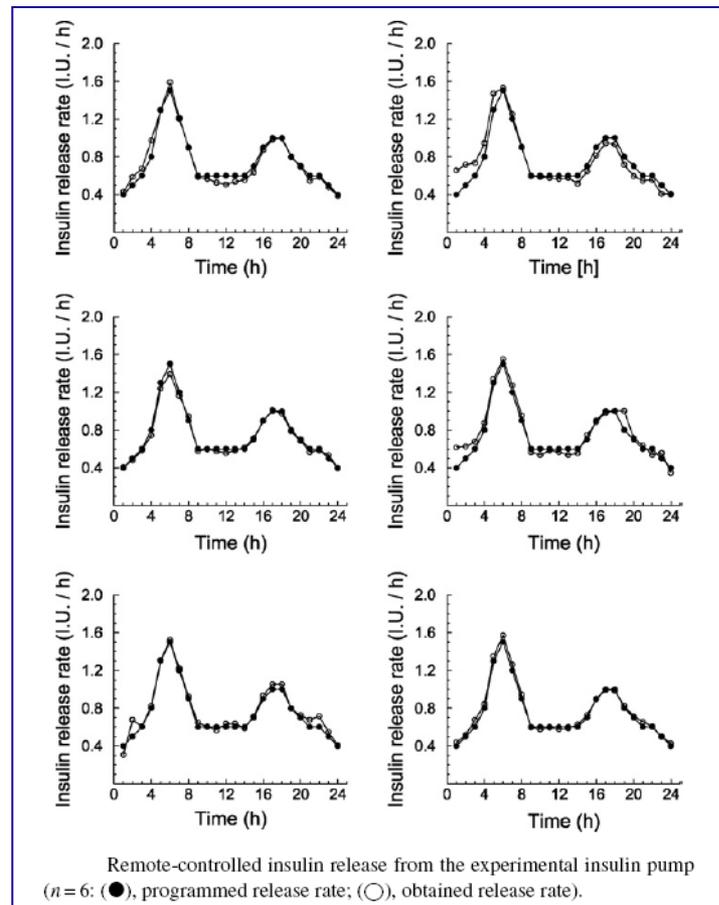
*Gröning y col. Telemedicine: insulin pump controlled via the Global System for Mobile Communications (GSM). Int J Pharm 2007;339:61-65*

# Telemedicina: bomba de insulina



Gröning y col. Telemedicine: insulin pump controlled via the Global System for Mobile Communications (GSM). *Int J Pharm* 2007;339:61-65

# Telemedicina: bomba de insulina



Gröning y col. *Telemedicine: insulin pump controlled via the Global System for Mobile Communications (GSM)*. *Int J Pharm* 2007;339:61-65

# Aplicaciones para el manejo de la diabetes



Glucose Buddy iPhone application screenshots showing the main menu (left), blood glucose logging (center), and medication logging (right).

*Taridzo Chomutare; Luis Fernandez-Luque; Eirik Årsand; Gunnar Hartvigsen  
J Med Internet Res 2011;13(3):e65 (<http://www.jmir.org/2011/3/e65/>)*

# Aplicaciones para el manejo de la diabetes



Few Touch Windows Mobile application screenshots showing the main menu (left), food registration (center), and feedback on diet goals (right).

*Taridzo Chomutare; Luis Fernandez-Luque; Eirik Årsand; Gunnar Hartvigsen  
J Med Internet Res 2011;13(3):e65 (<http://www.jmir.org/2011/3/e65/>)*