



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO

TÍTULO:

**“NUEVAS TÉCNICAS PARA LA PREPARACIÓN
SOSTENIBLE DE FÁRMACOS”**

Autor: ALEJANDRA DE LAS HERAS GAITE.

Fecha: JULIO 2020.

Tutor: M^a PILAR HOYOS VIDAL.

ÍNDICE.

1. Resumen.....	2
2. Introducción y antecedentes.....	2
3. Objetivos.....	5
4. Metodología.....	5
5. Resultados y discusión.....	5
5.1. Fotocatalización redox mediada por luz visible.....	5
5.2. Radiación microondas.....	7
5.3. Ultrasonidos.....	9
5.4. Biocatálisis.....	12
5.4.1. Últimos avances en biocatálisis.....	14
5.5. Mecanoquímica.....	15
6. Conclusiones.....	18
7. Bibliografía.....	19

1. RESUMEN.

Durante los últimos años, la industria farmacéutica ha sido el objetivo de muchas críticas, especialmente dirigidas hacia su repercusión en el medio ambiente. Al tratarse de un tipo de empresa necesaria y que debe de cubrir las necesidades de toda la población, genera muchos residuos contaminantes o tóxicos, presenta un gasto energético elevado y usa materiales y recursos no renovables. Por lo tanto, ha tenido que adaptarse a las nuevas exigencias medioambientales. Para ello, se han buscado nuevos métodos de síntesis de fármacos que cumplan con los nuevos requisitos de la química sostenible.

A pesar de que se debe llevar a cabo, todavía, una mayor investigación y desarrollo respecto a las estrategias para el aumento de la sostenibilidad de la industria farmacéutica, se han conseguido grandes avances que han conseguido ser rentables para esta y han sido introducidos en su día a día.

Palabras clave: química sostenible, síntesis de fármacos, fotocátalisis, microondas, ultrasonidos, biocatálisis, mecanoquímica.

2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.

Cada día, y cada vez con más frecuencia, es tema de actualidad el cuidado el medio ambiente, reducir la contaminación en los procesos de fabricación, en los vehículos, etc. Como el medio ambiente está sufriendo procesos de degradación extremos, la Unión Europea está desarrollando leyes en torno a este tema que son cada vez más estrictas. Por ello, todas las industrias se están adaptando a estas nuevas condiciones que se exigen. Y la industria farmacéutica no se iba a quedar atrás.

La primera vez que empezaron a surgir grandes preocupaciones respecto al aspecto ambiental fue en 1949, concretamente en la Conferencia Científica de las Naciones Unidas sobre la Conservación y Uso de Recursos (UNSCCUR). Pero no fue hasta 1972 cuando, en la Conferencia de Estocolmo, se comenzaron a tomar medidas para la conservación de los recursos medioambientales.

Después de todo aquello, el desarrollo y el cuidado de la naturaleza fueron uniéndose como términos en la palabra ecológico, que evolucionó hasta llegar a la de desarrollo sostenible, actualmente recogido oficialmente en los documentos de la ONU, UICN o WWF. ⁽¹⁾

Como una de las soluciones adoptadas, centrada en nuestro ámbito de trabajo, se está llevando a cabo un desarrollo de una nueva rama de la química, denominada química sostenible, también aplicable en el entorno de la química farmacéutica, encargada de abordar estos problemas medioambientales. Nació en Estados Unidos y trata de minimizar o evitar la contaminación desde el comienzo y, además, del desarrollo de nuevas técnicas que disminuyan la contaminación en todas las etapas de la vida del fármaco.

Las estrictas regulaciones que se aplican a las industrias químicas, ha hecho que los científicos exploren métodos menos contaminantes para llevar a cabo las reacciones químicas con una menor generación de residuos.

Actualmente, el principal objetivo de los químicos orgánicos es participar activamente en el desarrollo de protocolos eficientes y benignos para el medio ambiente en respuesta a la creciente presión para producir la gran cantidad de sustancias necesarias y requeridas por la sociedad de una manera ambientalmente positiva.

La química verde es un campo multifacético y consta de 12 principios, que son los siguientes:

1. Prevención de residuos. Mejor prevenir que tener que eliminarlos luego.

2. Economía atómica. Con el objetivo de reducir la formación de subproductos.
3. Metodologías de síntesis de toxicidad reducida. El producto formado debe de ser poco o nada tóxico.
4. Diseño de compuestos químicos más seguros. Que sean eficaces y, dentro de lo posible, no tóxicos.
5. Reducir el uso de sustancias complementarias. Si una sustancia no es completamente necesaria, hay que evitar su uso.
6. Eficiencia energética, disminuyendo el consumo de energía.
7. Uso de materias primas renovables.
8. Evitar los derivados, siempre que no sea necesarios.
9. Potenciación de los procesos de catálisis. Uso de catalizadores que puedan volver a utilizarse.
10. Generación de productos biodegradables.
11. Diseño de técnicas analíticas para la consecución de una monitorización a tiempo real.
12. Minimizar al máximo el riesgo de accidentes químicos. ⁽²⁾

Ideal y teóricamente, la aplicación de estos principios hace que no sean necesarios procesos habituales en industria como el control, la regulación, limpieza y remediación.

Ahora mismo, la comunidad farmacéutica está centrando el foco de atención en:

- Los diferentes tipos de reacciones y procesos biotecnológicos para promover la química y la ingeniería ecológicas.
- La gran cantidad de productos diferentes que se pueden conseguir. Probablemente el futuro se encuentre en las biotransformaciones, dando lugar a productos especializados de química fina.
- La escala. Tanto a nivel piloto, industrial y escala comercial, centrado en las biotransformaciones expansivas y la estabilidad. ⁽³⁾

La química verde, junto con otras tecnologías de ciencias menos contaminantes, debe desempeñar un papel de liderazgo para lograr una sociedad sostenible. Está enfocada en el empleo de rutas sintéticas y condiciones de reacción alternativas, basadas en esta química, y el diseño de productos que sean menos perjudiciales.

Los antecedentes de este tipo de industria escasean, ya que tiene poca historia y de constantes cambios.

En los alrededores de 1800, la industria química se encontraba con un gran número de limitaciones en sus capacidades y, por ello, su campo de aplicación era escaso. Hubo que esperar hasta el siglo XX para que se consiguieran avances que constituyen la industria química actual, capaz de producir gran número de materiales a gran escala.

Cabe, en su historia, destacar que la entrega del premio Nobel de Química en 2005 fue para Yves Chauvin, Robert Grubbs y Richard Schrock por el desarrollo de nuevos métodos en el ámbito de la síntesis molecular en la elaboración de fármacos y sustancias químicas. Este evento supuso un gran avance en la química verde.

Seis años más tarde, el 2011 fue declarado como el Año Internacional de la Química, centrado la sostenibilidad de esta.

En este mismo momento se encuentran cientos de científicos trabajando en ello. Por ejemplo, se están investigando métodos sintéticos más ecológicos para compuestos bioactivos y nanocatálisis en la US-EPA (United States Environmental Protection Agency), la

gestión de programas técnicos multidisciplinarios más cuidadosos con el medio ambiente para métodos sintéticos que utilizan ultrasonidos, microondas, etc. ⁽⁴⁾

La industria química y farmacéutica se encuentran en un alto nivel de desarrollo. Como consecuencia, tienen la necesidad de producir a gran escala, lo que hace que sea muy difícil su gestión ecológica y sostenible. Aunque en el nacimiento de este tipo de industria nunca se tuvo en cuenta a la madre naturaleza, ahora el principal enfoque reside en optimizar todos los procesos que se llevan a cabo dentro de ella y conseguir ser más respetuosa con el medio ambiente.

Sin embargo, en cuanto a la aplicación de estos criterios, se deben de tener otros en cuenta. Cada industria deberá tener en cuenta las alternativas disponibles en cada caso y elegir para cada proceso en particular, el óptimo. Los procesos alternativos deben de ser igual de eficientes que los clásicos, ya que, si no rentabiliza económicamente a la empresa, por muy ecológico que sea, no van a implementarse. Además, su aplicación también debe tener un mejor rendimiento en cuanto al consumo de materiales y energía. El verdadero problema respecto al consumo energético es que se utiliza a lo largo de todo el proceso de investigación y desarrollo en procesos como la propia síntesis química, en la calefacción, refrigeración, agitación, separación, purificación, eliminación de residuos, etc.

Sin duda, una de las claves en este asunto es la aminoración del uso de material fósil, intercambiable por biomasa. Esta última, además, tiene más de una aplicación ya que se puede utilizar como carburante, pero también puede hacer las de materia prima. A partir de hidratos de carbono de la lignocelulosa y mediante un proceso de fermentación, se pueden obtener gran número de sustancias oxigenadas, útiles para la síntesis y preparación de productos farmacológicamente activos. También se puede conseguir la producción de plástico directamente también a través de la fermentación de glucosa u otros azúcares.

Otras fuentes agotables irreversibles son los catalizadores empleados en reacciones de química orgánica. Muchas veces estos son metales que escasean en la naturaleza, además de necesitar muchos años para su generación en el medio. Por eso, está en desarrollo catalizadores de metales de transición utilizados por los organismos de los seres vivos de manera habitual, como zinc, hierro o cobalto, a los que se les puede añadir otros que no supongan peligro ambiental. ⁽⁵⁾

Un tema que puede parecer una solución fácil, eficaz y rentable es el uso de agua como solvente en las reacciones químicas. Sin embargo, existen muchas limitaciones en su uso. Algunas de ellas son debidas a que los compuestos orgánicos no se solubilizan bien en ella y a que se pueden producir compuestos secundarios en su presencia debido a procesos de racemización, hidrólisis o polimerización. Sin tener en cuenta que, comúnmente, para el tratamiento de las soluciones acuosas se requiere un proceso de extracción con solventes orgánicos. Por otro lado, hay que tener en cuenta que la mayoría de disolventes generan residuos muy contaminantes. Un ejemplo es un estudio realizado por GlaxoSmithKline, donde se ha demostrado que el 80% de los residuos que se producen en sus plantas están directamente relacionados con el disolvente. Otras opciones en este punto podrían ser: el uso de solventes con una presión de vapor despreciable, la utilización de solventes de base biológica o no utilizar solvente alguno. También se tiene que considerar que el agua es un recurso que escasea en algunos países y tampoco se debe abusar de ella. ⁽⁶⁾

Aunque todavía queda mucho camino por recorrer, el principal objetivo futuro es la concienciación de la conservación del medio ambiente a través de esta química verde.

Las empresas farmacéuticas se enfrentan a un problema específico para el que buscan solución en este método más sostenible. Las patentes de los fármacos suelen durar de media unos once años y medio, por lo que necesitan disminuir las fases de diseño y desarrollo de los fármacos, de lo que se encarga el departamento de I+D. Para lograr esto, se debe conseguir un aumento de la velocidad en los procesos de fabricación y conseguir productos intermedios e ingredientes activos farmacéuticos más ecológicos, sostenibles y eficientes.

3. OBJETIVOS.

El principal objetivo de esta revisión bibliográfica ha sido el estudio del empleo de técnicas más sostenibles para conseguir procesos de desarrollo y elaboración de fármacos más respetuosos con el medio ambiente en todos los procesos de desarrollo y elaboración de los fármacos, tanto a nivel de laboratorio como a nivel industrial. Para ello, se han ido desarrollando nuevos métodos y herramientas que ya se están empleando en la industria farmacéutica, pero todavía siguen en desarrollo.

4. METODOLOGÍA.

El principal método utilizado para la elaboración de este trabajo ha sido la revisión bibliográfica de, principalmente, artículos científicos, artículos de revisión y libros.

Las herramientas empleadas fueron:

- Bases de publicaciones científicas como PubMed, ScienceDirect o Elsevier Journals.
- Editoriales de revistas científicas como Royal Society of Chemistry o American Chemical Society.
- Buscador de Google Académico.
- Chemskech para la elaboración de moléculas y síntesis.

A continuación, se seleccionaron los artículos de acuerdo a palabras clave y la temática objeto de estudio. A partir de este punto, se leyeron, estudiaron, se extrajeron ideas y se resumieron sus contenidos para la elaboración de este Trabajo de Fin de Grado de la Facultad de Farmacia atendiendo a la estructura establecida.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

Con el fin de alcanzar la sostenibilidad de la industria farmacéutica, se ha impulsado la búsqueda de alternativas a los métodos de síntesis hasta ahora utilizados. Se han conseguido mejores transformaciones químicas, mejores condiciones de reacción o el uso de energías alternativas. Estas nuevas técnicas para la preparación sostenible de fármacos quedan redactadas a continuación.

5.1. FOTOCATALIZACIÓN REDOX MEDIADA POR LUZ VISIBLE.

Estos últimos años, la fotocatalisis está siendo muy utilizada como herramienta en el ámbito de la química orgánica. Mediante este método se consigue la formación de diferentes tipos de enlaces químicos entre iones y moléculas por la excitación con luz visible de compuestos orgánicos. Se trata de una técnica de bajo coste, lo que la convierte en muy eficiente y de gran relevancia debido a la sostenibilidad.

La luz solar ya es conocida desde hace cientos de años como fuente de energía. Sus principales características son: mayor asequibilidad económica, que es limpia, renovable y abundante. Sin embargo, tiene una gran limitación en el marco de la síntesis orgánica y es que la gran mayoría de los compuestos orgánicos existentes no son capaces de absorber la luz visible.

Como herramienta para solucionar este problema se comenzaron a desarrollar fotocatalizadores. Estos tienen la capacidad de absorber la radiación visible y generar estados excitados de elevada reactividad mediante transferencia de electrones.

Un gran número de los utilizados en este tipo de síntesis son fotocatalizadores metálicos, donde uno de los más empleados e importantes es el $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{+2}$ (Figura 1). Este compuesto puede actuar como oxidante o reductor mediante activación de las moléculas orgánicas. Otro también empleado podría ser el $[\text{Ir}(\text{ppy})_2(\text{bpy})]^+$ (Figura 1).⁽⁷⁾

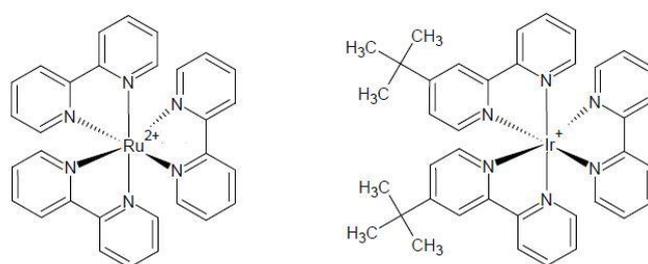


Figura 1. Complejos de rutenio e iridio empleados como fotocatalizadores.

Estos complejos presentan una elevada quimioselectividad para desatar transformaciones catalíticas. Esto tiene lugar debido a la excitación de los electrones, que posibilita estados donde son altamente reactivos para transferir dichos electrones.⁽⁸⁾

Se debe tener en cuenta que no todos los complejos metálicos son susceptibles de ser utilizados como fotocatalizadores. Para ello, se deben de sumar una serie de características como: tener un máximo de absorción en el espectro visible, que al formarse el nuevo estado excitado este no sea inestable y que disponga de una vida útil moderada.

Los procesos donde más se emplean son inorgánicos, por ejemplo, en la obtención de hidrógeno y oxígeno a partir de agua, en la reducción de dióxido de carbono en metano o en reacciones de polimerización. Sin embargo, hace poco ha comenzado a utilizarse en síntesis orgánica, donde se está comenzando a ver futuro por su sostenibilidad.

En 2010 se consiguió desarrollar un método de la fotocicloaddición para sintetizar anillos de ciclobutano. Con ello, se consiguieron compuestos bicíclicos de estereoquímica cis con rendimientos elevados.

También podemos destacar la oxidación de las aminas, ya que son donantes de electrones con la formación de un intermedio radicalario altamente reactivo. Estos intermedios (iones iminas) son electrófilos y permiten formar enlaces nuevos en la posición alfa de dichas aminas.⁽⁷⁾

Asimismo, es útil en otros compuestos que necesiten estereoselectividad como, por ejemplo, la muscarina. La (+)-muscarina se trata de un enantiómero tóxico para el organismo, al contrario que la (-)-muscarina, que actúa sobre los receptores nicotínicos de acetilcolina, cuyo principal propósito es su uso en enfermedades neurodegenerativas. En este ejemplo, la fotocatalisis se emplea en su síntesis en las etapas de descarboxilación de la N-(aciloxi)

ftalimida y adición de una butenona, utilizando un complejo de rutenio e irradiación de LED azul.⁽⁸⁾

Por último, aunque no es de gran aplicación en la industria farmacéutica, cabe mencionar que la fotocatalisis está sufriendo un gran auge y siendo muy empleada para la reducción de fenoles (que son tóxicos) en el tratamiento de descontaminación de cualquier medio acuoso, aire o tierra y superficies.⁽⁹⁾

5.2. RADIACIÓN MICROONDAS.

La radiación de microondas se trata de una radiación electromagnética no ionizante con una frecuencia de entre 300 MHz y 300 GHz y longitudes de onda entre 0.1 y 100 cm⁻¹. Aunque este intervalo es muy amplio, generalmente los hornos microondas funcionan a 2450 MHz y 12.25 cm⁻¹ (Figura 2). Fue descrito hace veinte años por primera vez, pero ha evolucionado mucho desde entonces.

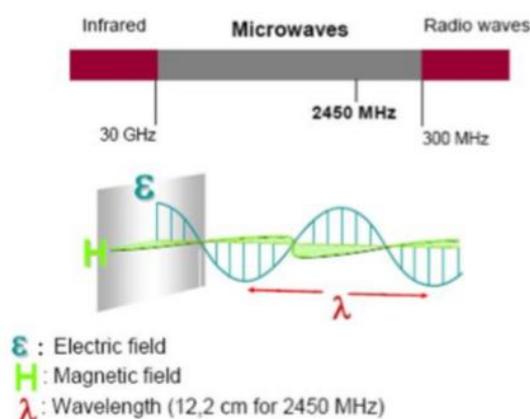


Figura 2. Rango de frecuencias de radiación electromagnética.

Anteriormente, la síntesis orgánica asistida por microondas (MAOS) se utilizaba exclusivamente cuando todos los métodos clásicos no habían dado resultado o cuando las reacciones necesitaban condiciones especiales como muy elevadas temperaturas o de tiempos muy largos para llevarse a cabo.

Actualmente, la mayoría de laboratorios presentan en sus instalaciones reactores de microondas y se está convirtiendo en una fuente calorífica muy utilizada en síntesis orgánica. Esto es debido a la sostenibilidad de esta. Supone mucho menor coste, es menos contaminante, eficiente, la síntesis se da de forma rápida (incluso ha conseguido disminuir un proceso de días u horas a minutos o segundos) y sencilla, el calentamiento es uniforme en todo el compuesto, se obtiene una mayor pureza y rendimiento y un menor número de reacciones intermedias o secundarias no deseadas. De manera muy rápida se ha instalado para quedarse, ya que ha supuesto una pequeña gran revolución en la investigación y desarrollo de fármacos.

Otra ventaja que tiene este tipo de radiación es su capacidad de calentar sin alterar la estructura de los compuestos a nivel molecular. Este tipo de calentamiento se debe, principalmente, a la polarización dieléctrica. Así, algunos compuestos sólidos y líquidos son capaces de transformar la radiación electromagnética en calor para darse dichas reacciones. Es mucho más eficiente que los métodos de calentamiento convencional debido a que la

mezcla se calienta internamente, directamente, al acoplarse la radiación de microondas con moléculas polares. Así, se logran de forma más rápida su calentamiento, a una temperatura más elevada utilizando un recipiente cerrado. ⁽¹⁰⁾

Además, se ha observado que algunas síntesis se llevan a cabo de forma más rápida que con los medios convencionales de calentamiento o incluso se consiguen algunas reacciones que de otra forma no son posibles. Tras los últimos estudios, parece ser que se podría utilizar en todas aquellas reacciones que requieran calentamiento.

Por todo ello, cada vez se está utilizando más esta técnica en la industria farmacéutica, teniendo un crecimiento de manera exponencial.

El uso de la radiación de microondas ha hecho que podemos evitar el problema que supone la eliminación de los residuos que generan los disolventes, ya que mediante este método podemos minimizar su uso o incluso desarrollar reacciones sin disolvente. Para que esto ocurra en seco, se debe de utilizar un soporte mineral que actúe como catalizador y así podrá darse la síntesis sin necesidad de disolvente. Esto nos ofrece la posibilidad de usar recipientes que no estén cerrados, lo que nos evita un problema de aumento de presión indeseable y posibles explosiones.

Ahora todos los ojos están enfocados en estas reacciones en condiciones secas. Debido a esto, se están investigado cuáles son los mejores medios secos minerales, entre los que destacan la alúmina, la sílice, las zeolitas o la arcilla de montmorillonita (hidroxisilicato de magnesio y aluminio).

Este método de irradiación por microondas en la industria del medicamento está en auge. No solo para la síntesis de compuestos orgánicos, sino también para el secado de polvos farmacéuticos, pudiendo incluso mejorar la disolución de este modificando su liberación o para la obtención y optimización de plomo. ⁽¹¹⁾

En el ámbito de la síntesis farmacéutica, se ha visto que es muy útil el uso de la radiación por microondas para conseguir pequeñas moléculas heterocíclicas. Este tipo de moléculas son biológicamente activas, generalmente de actividad única, y se encuentran en muchos lugares diferentes como microorganismos marinos, plantas y otros muchos organismos. Sin embargo, a pesar de encontrarse en la naturaleza, se sintetizan para la consecución de fármacos.

Muchas veces, para lograr la síntesis de estas moléculas se necesita el uso de catalizadores como organocatalizadores, catalizadores heterogéneos, ácidos de Lewis, catalizadores inorgánicos, etc. ⁽¹²⁾

Esta tecnología, para conseguir aislar y purificar de forma más simple los productos, puede combinarse con síntesis de fase sólida/fluorada o en fase de solución con soporte sólido. ⁽¹⁰⁾ Mediante la síntesis orgánica asistida por microondas se ha conseguido la síntesis de fármacos como inhibidores de la fosfodiesterasa 7, para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas ⁽¹³⁾, fármacos con tiazoles en su estructura, para tratamientos antifúngicos (Figura 3) ⁽⁴⁾, o en la síntesis de quinolonas, para tratamiento antimicrobiano ⁽¹⁴⁾.

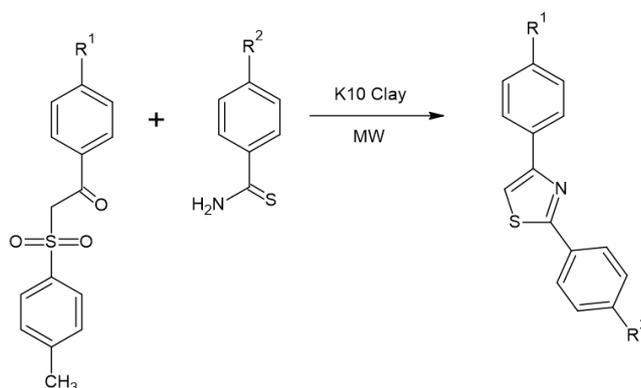


Figura 3. Síntesis de 1,3-tiazoles.

En el futuro se espera un mayor desarrollo de esta técnica para conseguir llevarlo a escala industrial debido a su gran número de beneficios.

5.3. ULTRASONIDOS.

Los ultrasonidos son ondas sonoras cuya frecuencia de vibración supera el límite de percepción del oído humano, que es de 20.000 Hz. Se conoce que los ultrasonidos mejoran la cinética y reactividad de algunos procesos debido a la formación, crecimiento y colapso de micro burbujas cuando una onda de presión de la intensidad adecuada se propaga a través de un medio elástico. Al romperse hacia dentro, dichas micro burbujas son capaces de liberar una cantidad enorme de energía e inducen condiciones de temperatura y presión muy elevadas de forma localizada.⁽⁶⁾ La creación de estas burbujas y el colapso es un fenómeno conocido como cavitación, causante de casi todos los efectos físicos y químicos de los ultrasonidos. Los principales factores que afectan al proceso de cavitación son la intensidad y la frecuencia de las ondas ultrasónicas (Figura 4).⁽⁴⁾ Este hecho da lugar a reacciones de formación de radicales libres de elevada energía, lo que posibilita reacciones en una fase heterogénea, en agua o con reactivos secos, con lo que se logra la obtención de productos menos contaminantes con ningún o casi ningún producto intermedio, a la vez que se ahorra energía.

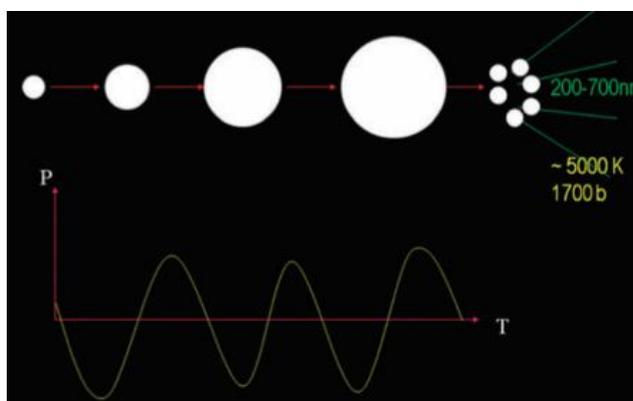


Figura 4. Dinámica de las burbujas de cavitación.

Con esto se consigue que, al añadir un catalizador, se pueda aumentar su actividad mediante irradiación ultrasónica. Así, se potencia la transferencia de masa entre el líquido y su superficie, aumentando el área específica al reducirse el tamaño de partícula y estimular el movimiento de las partículas en suspensión, lo que deriva en ondas de choque y microstreaming.

Estos equipos de ultrasonidos se han conseguido utilizar con el objetivo de no utilizar disolventes o que estos no sean contaminantes en los siguientes casos:

Combinando esta técnica junto con agua como disolvente y en ausencia de catalizador. Aunque las publicaciones son varias sobre esta combinación en síntesis orgánica, no se ha descrito detalladamente el tipo de equipo ultrasónico utilizado ni los parámetros, lo que dificulta la reproducibilidad y comparabilidad de unos resultados con otros. Sin embargo, a pesar de la falta de detalles, los efectos son claramente destacables.

1. Síntesis asistida por ultrasonido en ausencia de catalizador de heterociclos biológicamente activos. Los pirazoles y derivados se encuentran en fármacos como la Viagra® o el Celebrex®. Este método es ideal para ejemplos como, entre otros, la síntesis de tetrahidropirazolopiridinas, 2-amino-piridinas, piranopirazoles o pirazoles dihidropirano [2,3-c], hidrazotiazoles, rodaninas, los pirroles y la piridazina, presentes en agentes antitumorales o antidepresivos o las dihidroquinolinas, presentes en abundantes productos naturales y fármacos, ya que se ha observado que el uso de ultrasonidos mejora la cinética y el rendimiento de la reacción de síntesis, además de ser respetuosos con el medio ambiente. Todos ellos tienen protocolos descritos que son eficientes y rápidos.⁽⁶⁾
2. Síntesis de fármacos en líquidos iónicos. Estos son líquidos compuestos exclusivamente por iones y son muy reactivos.⁽¹⁵⁾ La gran peculiaridad de estos medios de reacción es que presentan una presión de vapor despreciable, una gran polaridad y son muy estables química y electroquímicamente. Ahora, los focos están sobre su combinación con ultrasonidos. Esta mezcla ayuda a reducir el tiempo de reacción, la selectividad y la calidad de los productos obtenidos, mejorando el rendimiento. Está en estudio la actividad antimicrobiana y antifúngica de los líquidos iónicos derivados, basados en la estructura de 1-alkil-3-(4-fenoxibutil) imidazolio, las estructuras basadas en el piridazinio, o aquellas de piridinio con hidrozonas, en cuya preparación se utilizó la radiación ultrasónica. Se ha observado, además, que la síntesis de tiocarbamatos primarios de O-arilo y O-alkilo podrían ser muy útil para el desarrollo de nuevos fármacos.
3. Síntesis de fármacos en bio-solventes. A pesar de que la mayoría de las síntesis de productos farmacéuticos se hacen en agua o en ausencia de solvente, hay algunos ejemplos a tener en cuenta realizados en solventes de origen biológico. La microencapsulación de kraft lignina, que es una solución alcalina de lignina, en aceite de oliva, es uno de ellos, optimizada con ultrasonidos. También existe el ejemplo de la extracción de polifenoles de la piel de berenjena usando glicerol como bio-solvente, que, al irradiar con ultrasonidos, se aumenta la concentración de estos en los extractos.
4. Síntesis de fármacos sin solventes. Este tipo de síntesis en ausencia de solvente es la mejor técnica debido a las numerables ventajas ya mencionadas de no usar estos.
 - Síntesis asistida por ultrasonido, en ausencia de solvente y con organocatalizadores de heterociclos biológicamente activos. Esta técnica es utilizada en la síntesis de 1,5-

benzodiazepinas o 1,4-benzodiazepina (anticonvulsivantes, relajantes musculares, ansiolíticos, sedantes o hipnóticas, según dosis). Esta reacción en concreto es imposible sin añadir el catalizador, pero este es reciclable.

- Síntesis asistida por ultrasonido, en ausencia de solvente y sin catalizador de heterociclos biológicamente activos. Esta técnica es usada para la síntesis de imidazo [2,1-b] tiazoles y tetrazolo [1,5-a] quinolinas (antibióticos, antifúngicos, antidiabéticos y para enfermedades relacionadas con la edad).

También se puede usar para la síntesis de quinazolininas y quinazolinonas (antileishmaniosis, antipalúdicos, antiinflamatorios, anestésicos, sedantes, anticancerígenos, antimicrobianos, antidepresivos, etc).

Otro ejemplo sería su uso para la síntesis de hidroxifosfonatos (inhibidores enzimáticos, antibióticos y antifúngicos).

Otro uso de la radiación con ultrasonidos es el llevar a cabo transformaciones catalíticas con el objetivo de reducir el tiempo, la temperatura alcanzada durante el proceso y conseguir obtener especies muy reactivas que, en otras condiciones, son complicadas de generar. La activación mediante este método puede ser empleada en catálisis organometálica, catálisis heterogénea, catálisis enzimática o las catalizadas por ácido.

Ejemplos que se llevan a cabo en la industria farmacéutica son: reacciones de oxidación de manera sostenible de dihidropirimidinonas (Figura 5) (con acciones antitumorales, antibacterianos o antivirales) o benzotiazoles 2-sustituídos (antitumorales o antivirales).

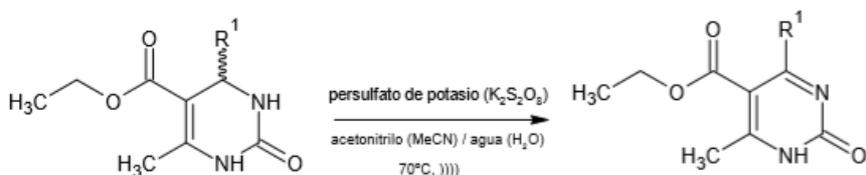


Figura 5. Oxidación termorresistente de 3,4-dihidropirimidina-2 (1H) -onas.

La epoxidación de alquenos se puede llevar a cabo usando este tipo de radiación, también. Los espiro-epoxioxindoles (anticancerígenos, antituberculosos y antifúngicos) o los β-cianoepóxidos (compuestos necesarios en muchas síntesis de heterocíclicos biológicamente activos) consiguen epoxidarse bajo radiación ultrasónica de manera estereoselectiva, reduciendo mucho el tiempo de reacción y logrando que se realice a temperatura ambiente. El ultrasonido renueva las reacciones enzimáticas, consiguiendo una más fácil disolución del sustrato y transferencia de masa, que favorecen los cambios de estructura de las proteínas. Estas transformaciones enzimáticas se utilizan también en la síntesis de fármacos, consiguiendo así, por ejemplo, la transesterificación de metotrexato (tratamiento de linfomas, leucemia linfocítica y ciertos tumores sólidos). En este caso, la utilización del ultrasonido mejora en gran cantidad la reacción debido a que el metotrexato es poco soluble en la mayoría de solventes.

Por otro lado, se pueden lograr reducciones sostenibles usando ultrasonidos. Se mejora, así, la rapidez del proceso, reduce la formación de subproductos y consigue que se lleve a cabo en condiciones de baja temperatura y presión. Por lo tanto, se consigue una mejor función catalítica del zinc en polvo mediante la intensa transformación de la forma de las partículas. Así, se pueden conseguir los enantiómeros puros, como, por ejemplo, de arilalquenos y arilalcanonas (Figura 6) (neurolépticos, antiinflamatorios, antiulcerosos o antifúngicos).⁽⁶⁾

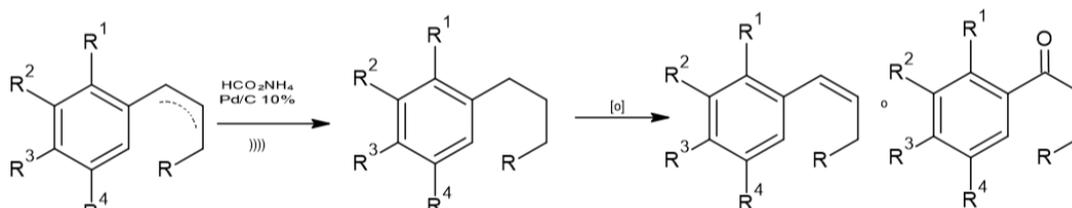


Figura 6. Síntesis de arilalquenos y arilalcanonas.

5.4. BIOCATÁLISIS.

La biocatálisis es una herramienta cada vez más empleada en la fabricación de fármacos, debido a su sostenibilidad y rentabilidad. Se trata de un proceso biotecnológico que consiste en la aplicación de células o sus enzimas de manera aislada para catalizar reacciones químicas. Los biocatalizadores más utilizados tanto en la industria química como en la farmacéutica son las enzimas hidrolasas, liasas y oxidorreductasas.

Desde hace siglos, el ser humano ha dado uso a los microorganismos para su beneficio sin ser consciente de que las transformaciones que tenían lugar se debían a las enzimas presentes en ellos. Aunque, antiguamente, se utilizaban principalmente para la obtención de alimentos, se ha conseguido expandir a otras industrias, a parte de la alimentaria, como la textil, la ambiental, la química o la farmacéutica. Centrado en esta última, las enzimas se utilizan, mayoritariamente, en la preparación de moléculas bio-activas y semisíntesis de fármacos y la resolución (mediante enzimas) de mezclas racémicas.

Este último punto, en lo que se basa es en la obtención de isómeros o enantiómeros puros que de otra manera son complicados de conseguir. Esto se ha vuelto imprescindible en la industria debido a que la FDA y la EMEA obliga a realizar los ensayos clínicos con los dos isómeros y también con la mezcla racémica para autorizar la comercialización del fármaco. Esto es muy importante en aquellos compuestos que presenten un carbono asimétrico. En estos casos, las empresas comienzan con el empleo de semisíntesis cuando el fármaco se encuentra en la naturaleza de forma limitada y si la molécula es compleja.

Por ejemplo, para la obtención de paclitaxel (Taxol®), que es un agente antimitótico para tratar cánceres como el de pulmón, mama, ovario o formas avanzadas de Kaposi, se necesitan nada más y nada menos que nueve toneladas de la corteza de *Taxus brevifolia* para conseguir únicamente un kilogramo de este principio activo. Debido a que su obtención natural es poco viable, se recurre a su semisíntesis, mediante la unión de 10-DAB y la cadena C-13, biocatalizada por enzimas.

En la industria farmacéutica también se emplea la biocatálisis para la obtención de antibióticos β -lactámicos a partir del ácido 6-aminopenicilánico y el ácido 7-amino cefalosporánico (Figura 7).⁽¹⁶⁾

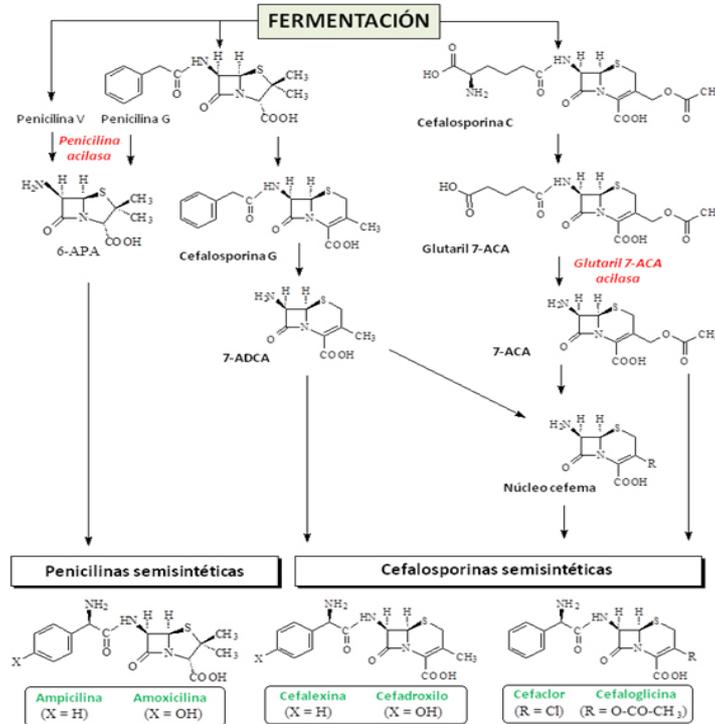


Figura 7. Síntesis de antibióticos β -lactámicos biocatalizada por enzimas.

Por otro lado, las plantas son fuente de productos vegetales que se han observado que son beneficiosos para la salud. Se puede llevar a cabo una transformación enzimática posterior a la extracción de estos productos, mejorando así sus propiedades farmacológicas. De esta manera, se pueden conseguir candidatos a fármacos basados en estos compuestos presentes en la naturaleza. Las reacciones biocatalizadas por enzimas para la modificación de sustancias lipídicas y otros productos naturales presentan un interés creciente para la obtención de medicamentos de una manera sostenible y ecológica. Por ejemplo, el uso de enzimas para la obtención de acilglicerol y la modificación de otros compuestos naturales tiene una serie de ventajas frente a los métodos clásicos: mejor selectividad, mayor pureza y calidad y un menor uso energético, eliminar el uso de metales pesados como catalizadores. Principalmente, se utilizan dos procedimientos para esto, que son la hidrólisis o alcoholisis de triacilglicerol y la esterificación de glicerol. Las tres pueden llevarse a cabo en condiciones normales, en líquidos iónicos o en fluidos supercríticos.⁽¹⁷⁾

Cabe destacar que existe una limitación en cuanto a las enzimas disponibles para su compra y venta, además de que disponen de una cobertura de tipo de reacción acotado para la elección de sustratos y reacciones para la consecución de productos farmacéuticos. Es recomendable el uso de bases de datos donde se encuentran las secuencias utilizables existentes y los instrumentos bioinformáticos para lograr identificar las enzimas que se necesitan en cada ocasión.

Las principales reacciones utilizadas para la síntesis de ingredientes farmacéuticos activos en las que la biocatálisis ha resultado eficiente, aunque se sigan desarrollando diferentes métodos son: la síntesis de amidas, el uso de transaminasas para la síntesis de aminas

primarias quirales, el uso de cetoreductasas para la síntesis de alcoholes quirales y el uso de nitrilasas para conseguir sus ácidos correspondientes y resolución de mezclas racémicas catalizadas por lipasas. ⁽¹⁸⁾

El futuro de la biocatálisis es muy prometedor gracias a todos los estudios científicos que se han llevado a cabo durante años sobre DNA recombinante, mutagénesis, evolución dirigida o técnicas de inmovilización que permiten mejorar los biocatalizadores. Se ha conseguido la expresión de enzimas en elevadas cifras, lo que hace que su precio descienda y sean más asequibles. También se han logrado nuevas modificaciones en las enzimas, lo que las ha hecho más activas, específicas y/o estables en comparación con las enzimas de las que provienen. Además, se ha hecho más sencillo la reutilización de estas para impedir las enzimas de un solo uso. ⁽¹⁶⁾

Como se ha mencionado antes, la biocatálisis no abarca solo la aplicación de enzimas, sino también de células. Se ha descubierto que las esponjas producen gran cantidad de metabolitos de interés farmacéutico, entre los que destaca la actividad antitumoral. Este descubrimiento ha generado mucho interés en la industria farmacéutica y por ello han llegado a nacer nuevas empresas como es Porifarma, centrada en la producción de estos metabolitos de manera sostenible y más rentable originarios en las esponjas.

Aunque la investigación en este campo debe de continuar antes de la realización de protocolos y diferentes alternativas para la producción en masa, tiene un futuro muy prometedor, sobretodo, en el campo de la producción de sustancias antitumorales. Una gran ventaja con la que cuenta, es la elevada capacidad proliferativa de las esponjas. ⁽¹⁹⁾

5.4.1 ÚLTIMOS AVANCES EN BIOCATÁLISIS.

El uso de las enzimas en reacciones químicas ha aumentado la eficiencia de muchos procesos. Actualmente, se está buscando nuevas enzimas y coenzimas basándose en reacciones que ocurren en el medio ambiente de productos naturales. Otra táctica se basa en la obtención de una novedosa reactividad en proteínas, bien debido al uso de la bioinformática o de principios químicos. Aquí, el enfoque mayoritario es hacia la preparación de metaloenzimas. Su uso hace posibles reacciones selectivas y con actividades que no serían posibles de otra manera, sin ellas.

Respecto a las enzimas obtenidas mediante ingeniería bioinformática, tenemos como claro ejemplo, la obtención de una retro-aldolasa, aunque esta tuvo una actividad baja. Se puso mucho ímpetu en su desarrollo, pues suponía una gran novedad, hasta que se consiguió optimizarla con un mejor plegado y desarrollando una tétrada catalítica, que son cuatro restos aminoácidos en el sitio activo de la enzima (Lys-Arg-Tyr-Tyr). Cabe destacar que el cambio del aminoácido Hys por un análogo no natural (NMH) en su estructura fue lo que hizo que de verdad mejorara su actividad. Este descubrimiento ha supuesto un gran avance para conseguir nuevos biocatalizadores para síntesis química.

El reciclaje de la maquinaria catalítica también está siendo uno de los puntos fuertes en los nuevos avances en biocatálisis. Muchas de las enzimas empleadas pueden llevar a cabo más de un ciclo catalítico y ser reutilizadas en otras reacciones. Las hidrolasas son muy versátiles y pueden catalizar varias reacciones mediante estabilización de su intermedio de reacción. Se ha descubierto que las lipasas pueden ser utilizadas en fotocatalisis, donde logran selectividad de enantiómero de una forma directa de los indol-3-onos-2,2-disustituidos.

Recientemente, se han descubierto nuevas reacciones biocatalíticas basadas en reactivos intermedios de reacción, como los enolatos en ene-reductasas. Así, se consiguió una

carbociclación catalizada por ene-reductasas flavina dependientes con un rendimiento óptimo y buenas selectividades. Posiblemente, este descubrimiento da luz verde a la investigación para dar otras reacciones químicas. Otros intermedios de estas enzimas pueden ser radicales.

Probablemente, gracias al crecimiento de la biotecnología y la bioinformática, en seguida habrá gran cantidad de reacciones biocatalíticas para poder elegir, lográndose grandes beneficios respecto a eficiencia y selectividad que mejorarán el futuro de la química y la farmacia. ⁽²⁰⁾

5.5. MECANOQUÍMICA.

La mecanoquímica se trata de una metodología alternativa a las síntesis clásicas, más sostenible y ecológica, que ofrece altos rendimientos y, además, el hallazgo de procesos no detectables en disolución.

Esta palabra hace referencia a una parte de la química que, debido a la energía mecánica, consigue producir cambios químicos o fisicoquímicos de compuestos en cualquier estado de agregación. La energía mecánica hace referencia a procesos tales como agitación, compresión, fricción, etc. ⁽²¹⁾

Esta rama de la química se puede dividir en mecanosíntesis y activación mecánica. La primera hace referencia a la inducción de una reacción química debido exclusivamente a una molienda permanente de los compuestos de inicio y la segunda como un aumento de la idoneidad de reacción por cambios en la disposición sólida. Por lo tanto, lo que se mejora es la cinética de la reacción, con lo que se consigue el mismo producto alcanzando temperaturas inferiores que en los procesos clásicos de síntesis.

Los procedimientos mecanoquímicos constan de reacciones ácido-base, redox, intercambio iónico, formación de complejos, de disoluciones sólidas, amorfización de polímeros o cambios de fases en polimorfos sólidos.

Dicho tipo de reacciones se llevan a cabo en diferentes reactores, que pueden ser de los siguientes tipos:

- El mortero. Fue el más usado durante mucho tiempo por su barato coste, pero actualmente no se utiliza porque no es reproducible, no se puede tener un control sobre las condiciones, la fuerza ejercida o la frecuencia.
- Los molinos de bolas. Consta de un recipiente donde se colocan las bolas que se desplazan libremente al sacudirse con fuerza o girar sobre un eje concreto. El molino el planetario es el más utilizado en los laboratorios. El recipiente y el disco de sostén giran en sentido contrario, combinándose las dos fuerzas centrífugas.
- Los molinos con rodillos, derivados del anterior. Estos generan energía por fricción frente al material, lo que da lugar al comienzo de la reacción química. En los molinos espigados, los reactivos chocan con dichas espigas para liberar la energía. Para usar estos molinos se debe tener en cuenta la correlación masa de bolas y masa de material reactivo, un hueco del 50% en el contenedor para la libre circulación tanto de las bolas, como del polvo circulante, el material del espacio de molienda, la atmósfera (de vacío o de gases nobles), no se debe de superar la velocidad crítica de molienda y el tiempo. ⁽²²⁾
- Los vibradores de laboratorio Wiggle-Bug. Solo se utilizan para muestras de pequeño tamaño, donde son muy eficientes en el proceso de fresado.

- Los vibradores de muy alta energía, como su propio nombre indica, requieren de un gasto elevado de energía. Aquí dentro se engloban los de tipo Atritor® de alta velocidad o los molinos de bolas de acero inoxidable de alto impacto. Se emplean en procesos de fresado como la aleación mecánica o la amorfización de sólidos cristalinos duros. ⁽⁴⁾

Estos procedimientos deben de estar monitorizados para demostrar que no se está dando lugar a fases indeseadas.

Actualmente, aunque la mecanoquímica se empleaba exclusivamente en procedimientos de química inorgánica, se ha transformado en un sistema de síntesis de compuestos orgánicos con actividad farmacéutica. Se ha conseguido la síntesis de compuestos organometálicos con mejores rendimientos. Los compuestos con amidas también consiguen rendimientos más elevados, de forma más rápida y segura. En el caso de las ureas, tioureas y guanidinas (compuestos esenciales en farmacia), se ha conseguido tanto su síntesis como medio para producir sustancias de manera rápida y fiable al conseguir la unión de unidades pequeñas y la idea de desimetrización.

La mecanoquímica se ha utilizado para muchísimas cosas más y cada vez está más integrada en el día a día de la industria química. Gracias a ella se ha logrado la encapsulación sólida de ciclodextrinas, reduciendo considerablemente la cantidad de tetrahidruroborato de sodio necesaria y mejorando la selectividad. Permitted la consecución y caracterización de complejos hemina-ligando, capaz de revelar posibles interacciones, cosa que no se pudo antes. Se ha empleado con éxito en la síntesis de bioconjugados y nanopartículas, asegurando la disposición inicial de la proteína. Esto último también se consigue en el acoplamiento proteína-nanopartícula magnética, lo que ha dado lugar al desarrollo de nanovehículos.

Esta química ha resultado ser práctica para la elaboración de sistemas cristalinos multicomponentes, con lo que se han conseguido nuevos tipos de catalizadores, con una mayor cinética de reacción y con mayor capacidad de elección de los sustratos en la cocrystalización. ⁽²²⁾

Los cocrystalos permiten cambiar la constitución de las moléculas y sus propiedades, sin necesidad de romper o cambiar enlaces. Estos compuestos se consiguen mediante reacciones en estado sólido para conseguir ingredientes farmacéuticos activos. El uso de estos cristales consta de numerosos beneficios a la hora de elaborar medicamentos ya que presentan una elevada solubilidad muy dependiente de la cantidad de ingredientes en la fase de solución. Se ha demostrado que es muy conveniente el empleo de cocrystalos en el caso de que los fármacos no presenten grupos ácidos o básicos. Hay varios ejemplos de fármacos donde se han conseguido mejoras significativas en el campo del aumento de la velocidad de disolución como en el de cocrystalos de meloxicam, diclofenato, carbamazepina, diflunisal, fursemeda o norfloxacin. A parte de estas ventajas que ya de por si mejoran la calidad del compuesto bioactivo, la síntesis de cocrystalos farmacéuticos es más beneficioso para el medio ambiente. Esto es debido a que se realiza en estado sólido y al uso muy reducido de disolvente. ⁽²³⁾

El molino de bolas también ha conseguido mejorar la preparación de fármacos. Por ejemplo, la síntesis de sulfonilurea (antidiabético). Se consigue reducir el número de pasos, debido a que el método clásico consta de dos, ya que requiere una previa activación de la sulfonamida para después reaccionar con el isocianato. Mediante la molturación de carbonato

de potasio como base se ha conseguido la obtención de clorpropamida y tolbutamida, constando así de un único paso, permitiendo la reacción directa entre sulfonamida e isocianato catalizada por cobre. ⁽²²⁾

Su uso ha mejorado las condiciones de la reacción de Biginelli para la obtención de tetrahidropirimidinas (antiparasitarios), así como su rendimiento. La síntesis de pirazoles, compuestos heterocíclicos de gran importancia debido a sus numerosas actividades farmacológicas, se ha conseguido llevar a cabo mediante el uso de la mecanoquímica sin necesidad de disolvente (Figura 8). Esta última condición se consiguió también en la síntesis de péptidos, que consiguen una liberación controlada de los fármacos. ⁽⁴⁾

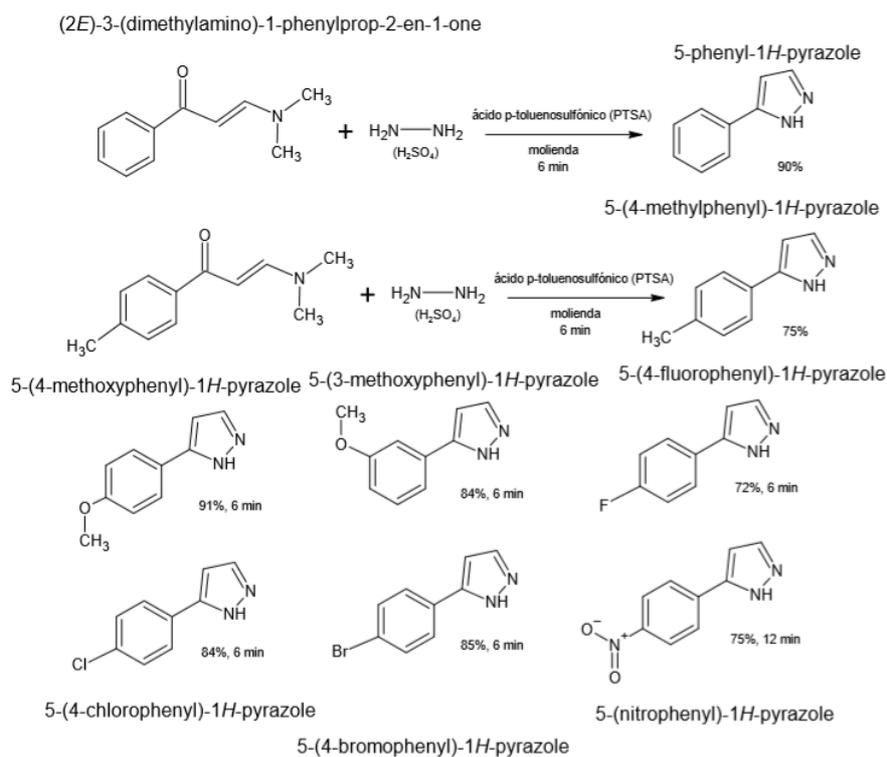


Figura 8. Síntesis de pirazoles.

La mecanoquímica también se ha empleado en la síntesis de nanopartículas. Esta se realiza en estado sólido, a temperatura ambiente y es innecesario el uso de tensoactivos, lo que la hace más sostenible. Mediante este método se ha logrado la síntesis de nanopartículas de plata con función anticancerígena o de paladio.

Asimismo, se ha conseguido un nuevo proceso de presentación de la gabapentina, principio activo empleado para tratar ciertos tipos de epilepsia o dolor neuropático periférico. Este consta de una molturación de este principio activo con dicloruro de zinc y cloruro de cobre dihidrato, con lo que se sintetizan nuevos complejos de coordinación. Esta técnica es posible utilizarla también usando 4-aminosalicílico y piracetam junto con nitrato de níquel hexahidratado.

Aunque todavía queda mucha investigación y desarrollo al respecto, la mecanoquímica se está propagando a otras disciplinas sanitarias gracias a los beneficios medioambientales que ofrece frente a otras técnicas. ⁽²²⁾

6. CONCLUSIONES.

Las principales conclusiones obtenidas a partir del estudio bibliográfico son:

- La fotocatalisis redox mediada por luz visible es una técnica muy rentable económicamente y benigna con el medioambiente, lo que está favoreciendo la investigación en este campo. Además, es idónea para la obtención de enantiómeros deseados, evitando aquellos que pueden ser tóxicos, gracias a que facilita la síntesis estereoselectiva.
- Probablemente, la mayoría de las reacciones químicas existentes podrían tener lugar bajo radiación microondas. Los tiempos en los que se llevaban a cabo consiguen disminuirse y aumentar el rendimiento. Los únicos problemas son los precios de los reactores, que probablemente tiendan a bajar debido a su próxima demanda y que muchas de las reacciones no se han llevado a cabo a escala comercial y todavía se enfrentan a los resultados de cambio de escala.
- El empleo de la radiación con ultrasonidos ha mejorado la cinética de las reacciones, reduce la contaminación y el uso de energía, lo que lo convierte en una buena alternativa. El principal inconveniente es la falta de datos sobre los parámetros empleados, sobre lo que, seguramente, se investigue en un futuro próximo para poder establecer una relación entre dichos parámetros y las características o el mecanismo de reacción.
- La biocatálisis ha incluido mejoras en reacciones indispensables para la fabricación industrial de fármacos, consiguiendo que sean más rápidas, sostenibles y con un mayor rendimiento. El estudio en este campo está, sobretodo, centrado en la utilización de enzimas más que en el de células, aunque ambas tienen un gran potencial.
- La mecanoquímica consigue llevar a cabo las reacciones convencionales, pero reduciendo la contaminación y logrando mayor eficiencia. Lo que falta por hacer es investigar los mecanismos por los que se lleva a cabo la reacción y la absorción de energía.
- Por último, se necesita mayor inversión para investigación en este campo, ya que todos estos recursos han mostrado mejorar las condiciones de reacción y, además, ser respetuosos con el medio ambiente.

7. BIBLIOGRAFÍA.

- (1) Farias, L. A., & Fávoro, D. I. (2011). Vinte anos de química verde: conquistas e desafios. *Química Nova*, 34(6), 1089-1093.
- (2) Mifsud Grau, M. (2008). *Química sostenible. Empleo de catalizadores heterogéneos para la obtención de productos de alto valor añadido: fármacos, aromas y surfactantes* (Doctoral dissertation).
- (3) Wenda, S., Illner, S., Mell, A., & Kragl, U. (2011). Industrial biotechnology—the future of green chemistry? *Green Chemistry*, 13(11), 3007-3047.
- (4) Baig, R. N., & Varma, R. S. (2012). Alternative energy input: mechanochemical, microwave and ultrasound-assisted organic synthesis. *Chemical Society Reviews*, 41(4), 1559-1584.
- (5) Mestres, R. (2013). Química Sostenible: Naturaleza, fines y ámbito. *Educación química*, 24, 103-112.
- (6) Draye, M., Chatel, G., & Duwald, R. (2020). Ultrasound for Drug Synthesis: A Green Approach. *Pharmaceuticals*, 13(2), 23.
- (7) Almeida, Angelina M. de, Almeida, Mauro V. de, & Amarante, Giovanni W.. (2015). Recentes aplicações em síntese orgânica de catálise foto redox mediada por luz visível. *Química Nova*, 38(8), 1080-1092.
- (8) Tepox Luna, D. M. (2016). *Síntesis diastereoselectiva fotoredox de la muscarina* (Master's thesis, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla).
- (9) Rubiano, C. M., Laguna, W. A., Zapata, C. E., & Marín Sepúlveda, J. M. (2005). Estudio sobre las posibilidades de aplicación de la fotocatalisis heterogénea a los procesos de remoción de fenoles en medio acuoso.
- (10) Kappe, C. O., & Dallinger, D. (2006). The impact of microwave synthesis on drug discovery. *Nature Reviews Drug Discovery*, 5(1), 51-63.
- (11) Ravichandran, S., & Karthikeyan, E. (2011). Microwave synthesis-a potential tool for green chemistry. *Int J Chem Tech Res*, 3(1), 466-70.
- (12) Debasish Bandyopadhyay* and Bimal K. Banik*, "Synthesis of Medicinally Privileged Heterocycles through Dielectric Heating", *Current Medicinal Chemistry* (2017) 24: 4596.
- (13) García Fernández, A. M. (2015). Inhibidores de fosfodiesterasas como potenciales fármacos para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas.
- (14) Bai, H., Liu, F., Wang, X., Wang, P., & Huang, C. (2018). Three-Component One-Pot Approach to Highly Efficient and Sustainable Synthesis of the Functionalized Quinolones via Linear/Branched Domino Protocols, Key Synthetic Methods for the Floxacins of Quinolone Drugs. *ACS omega*, 3(9), 11233-11251.
- (15) Salvador, A. R. (2008). Líquidos iónicos a temperatura ambiente: un nuevo medio para las reacciones químicas. *Rev. Real Acad. Cienc. Exact. Fís. Nat.(Esp)*, 102(1), 79-90.
- (16) Arroyo, M.; Acebal, C. y de la Mata, I. (2014). "Biocatalisis y biotecnología". *Arbor*, 190 (768): a156.

- (17) Zarevúcka, M., & Wimmer, Z. (2008). Plant products for pharmacology: application of enzymes in their transformations. *International journal of molecular sciences*, 9(12), 2447–2473.
- (18) Adams, J. P., Brown, M. J., Diaz-Rodriguez, A., Lloyd, R. C., & Roiban, G. D. (2019). Biocatalysis: A pharma perspective. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 361(11), 2421-2432.
- (19) Blandón, L., Estrada, N., López, J., & Márquez, M. (2014). Esponjas marinas: ¿producción biotecnológica sostenible? *Revista de la Facultad de Ciencias*, 3(2), 11-29.
- (20) Sandoval, B. A., & Hyster, T. K. (2020). Emerging strategies for expanding the toolbox of enzymes in biocatalysis. *Current Opinion in Chemical Biology*, 55, 45-51.
- (21) Sterren, V. B. (2019). Diseño y desarrollo de nuevos sistemas binarios sólidos de ingredientes farmacéuticos activos. Optimización de su actividad terapéutica.
- (22) Paneque-Quevedo, A. A. (2019). Mecanoquímica: Una visión general más allá de la Química Inorgánica. *Revista Cubana de Química*, 31, 71-86.
- (23) López, K. A. (2015). Uso de cocrisales para mejorar la solubilidad y velocidad de disolución de los fármacos. *Pensamiento Actual*, 15(25), 207-215