Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

FACULTAD DE FARMACIA

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

EMPLEO DE BIOCATALIZADORES PARA LA OBTENCIÓN DE SINTONES ÚTILES EN LA PREPARACIÓN DE FÁRMACOS.

Autor: María Fernanda León Espinoza

Tutor: Andrés R. Alcántara León

Convocatoria: junio 2018

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

RESUMEN

El empleo de biocatalizadores supone un gran avance en la producción de fármacos. Gracias a ello estos pueden obtenerse de manera más pura, eficiente y sostenible.

Las distintas subdivisiones que hay en la ciencia de la biotecnología pueden ser distinguidas por colores. Cada color hace referencia a un campo en concreto. En este caso, nos vamos a centrar en la Biotecnología Verde y la blanca.

Este estudio explica la enfermedad oncológica, la cual cuenta con una gran incidencia actualmente. Por ello, el desarrollo de tratamientos es una cuestión de vital importancia.

Dentro de los fármacos anticancerosos destacan el taxol y sus análogos. Son un grupo muy importante, especialmente en cánceres como el de ovario, pulmón, próstata y en procesos metastásicos en el cáncer de mama. La primera generación de estos antitumorales comienza con los fármacos paclitaxel y docetaxel. Posteriormente y debido a las resistencias presentadas por los pacientes ante los anteriores fármacos, ha sido desarrollado el cabazitaxel, el cual pertenece a la segunda generación.

La presente revisión presenta las ventajas de seguir un proceso biocatalítico en la obtención de estos tipos de anticancerígenos de una forma estero-, quimio- y regioselectiva. Para demostrar la sostenibilidad conseguida con la biocatálisis se van a abordar los doce principios de la Química Verde.

Palabras clave: biocatalizadores, biotecnología, cáncer, paclitaxel, docetaxel, cabezitaxel, Química Verde.

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

El cáncer representa la segunda causa de muerte en el mundo. Se produce por una transformación de células normales en células tumorales por varias etapas. Causa alteraciones como resultado de la interacción de factores genéticos del paciente y factores externos (carcinógenos físicos, químicos y biológicos). Esta enfermedad puede ser prevenida con ciertas conductas, pero si se detecta de forma temprana, el tratamiento puede resultar eficaz, con un aumento de la supervivencia y morbilidad y con un coste más barato [1].

El tratamiento principal del cáncer es la cirugía, radioterapia o quimioterapia. Los fármacos quimioterápicos, como los tratados en este trabajo, actúan inhibiendo la división celular. Las principales vías de obtención de estos medicamentos son la naturaleza, la síntesis

química y la biotecnología, siendo la forma mayoritaria la de síntesis química, puesto que la obtención de la naturaleza es una fuente limitada [1].

La biotecnología tiene varias definiciones, entre ellas destacan las propuestas por las organizaciones SEBiot y la OCDE. La SEBiot define biotecnología como "la aplicación de principios científicos y técnicos al procesamiento de materiales por agentes biológicos con el fin de suministrar bienes y servicios" [2]. Por su parte, la OCDE la define como "la aplicación de la ciencia y la tecnología a organismos vivos, así como también a partes, productos y modelos de los mismos, para alterar materiales vivos o no vivos para la producción de conocimientos, bienes y servicios" [3].

Para diferenciar cada uno de los campos que abarca la biotecnología, es atribuido un código de colores. Destacan la biotecnología sanitaria (color rojo), biotecnología vegetal (verde), biotecnología industrial (blanco), biotecnología marina (azul), y biotecnología ambiental (gris). Adentrándonos en el tema de estudio, los campos a destacar son la biotecnología verde y la blanca, ya que son a las que pertenecen los fármacos en estudio. La biotecnología verde, también conocida como vegetal, incluye la investigación y obtención de plantas genéticamente modificadas y mejora de cultivos celulares. Por su parte, la biotecnología blanca o industrial es fundamental, puesto que se usan procesos enzimáticos y fermentativos para la obtención del fármaco de manera más sostenible [4].

Un papel relevante juega la Química Verde (sostenible) que usa biocatalizadores con el fin de reducir o eliminar el uso de sustancias nocivas y la generación de residuos contaminantes. Por esta razón, el uso de procesos biocatalíticos está en aumento, para sustituir a los procesos químicos convencionales. Los procesos biocatáliticos usan materias primas inocuas y renovables y solventes inofensivos para la salud y el ambiente. La biocatálisis se basa en el empleo de enzimas capaces de aumentar la velocidad de reacción. Además, las enzimas utilizadas presentan promiscuidad catalítica. En el mecanismo de utilización de estas enzimas se consume menos agua y energía de forma que se generan menos productos secundarios, aumenta la optimización económica y la medioambiental. La utilización de enzimas aumentó con el fin de incrementar los procesos biocatalíticos a nivel industrial obteniendo un mayor número de fármacos en menor tiempo. Este proceso supone una buena alternativa a los procedimientos químicos [5].

El empleo de enzimas en procesos biocatalíticos tiene muchas ventajas. Por un lado, permite bloquear y desbloquear etapas que resultan comunes en procesos de enantio- y regioselectividad de la síntesis orgánica [6].

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

Por otro lado, desde un punto de vista ecológico, el empleo de enzimas permite reducir el uso de combustibles fósiles como fuente de energía, los cuales requieren altas temperaturas y altos niveles de presión para arder [6].

Desde un punto de vista económico y medioambiental, las enzimas están mejor consideradas que los procesos químicos convencionales, ya que evitan la alta formación de residuos químicos mediante el uso de disolvente verdes y agua como medio de reacción, donde desarrollan su máxima actividad. Producen métodos más sostenibles y menos contaminantes [6].

Además, habría que destacar la biodegradabilidad, promiscuidad catalítica y su alta enantio-, regio- y quimioselectividad para reconocer los diferentes tipos de quiralidad en el sustrato una vez formada el complejo sustrato-enzima. Sólo uno de los enantiómeros presenta la actividad biológica esperada, mientras que el otro eutómero, puede tener una actividad tóxica o ser inocuo. Esto demuestra, que en los fármacos se deben usar moléculas homoquirales para evitar estos posibles riesgos a causa de los eutómeros. Los compuestos ópticamente activos se obtienen a partir de precursores quirales (obtenidos de la naturaleza), resolución cinética de mezclas racémicas y síntesis asimétrica por uso de biocatalizadores [7].

No obstante, las enzimas también presentan ciertas desventajas. Entre ellas destaca el hecho de que solo están disponibles en forma enantiomérica, que tienen una limitada estabilidad en algunas condiciones de funcionamiento (como a altas temperaturas) y que pueden sufrir fenómenos de inhibición [7].

Dichas desventajas han sido superadas mediante procesos de evolución dirigida. Estos procesos consisten en la sustitución de determinados aminoácidos, lo que resulta en una manipulación de la estructura y de las propiedades catalíticas. La evolución dirigida ha permitido adaptar convenientemente las enzimas mediante ciclos repetidos de mutagénesis. Es importante la elección correcta de los ciclos a realizar para así obtener las características exigidas por cada tipo de reacción química [7].

Las enzimas utilizadas en procesos biocatalíticos son: hidrolasas, oxido-reductasas, lipasas, transferasas, isomerasas y ligasas. La más utilizada es la hidrolasa, seguida de oxido-reductasa y lipasas. Estas enzimas, se usan de forma inmovilizada en medios acuosos tamponados o en medios convencionales, uniéndose al catalizador en un soporte sólido. Esto aporta estabilidad y mejora las condiciones de reacción y su reciclado. El proceso de inmovilización se realiza con el fin de mejorar una de sus desventajas, ya que son moléculas solubles, que dificultan la separación de estas en los medios de reacción y hace casi imposible

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

su reutilización. Por tanto, este proceso facilita su extracción y reutilización evitando la contaminación de los productos por la enzima. Los catalizadores que están inmovilizados son fáciles de manipular y conservar. Se utilizan, sobre todo, con disolvente orgánicos o en reacciones que necesiten altas temperaturas de reacción [7].

Existen varios métodos de inmovilización según el tipo de enlace con el soporte:

- Unión covalente: se forman enlaces fuertes entre el catalizador y el soporte.
- Unión no covalente: se forman enlaces de menor energía, como, por ejemplo: enlaces de hidrogeno, fuerzas de Van der Waals, interacciones hidrofóbicas y enlaces electroestáticos.
- Inmovilización mecánica: no se forman enlaces, sino que el catalizador se une con el soporte de forma física por polimerización, encapsulación o membranas [7].

A pesar de que la inmovilización produce muchas ventajas, esta práctica también presenta efectos negativos. Estos son la pérdida de actividad de la enzima, el alto coste de producción y menor eficiencia [7].

El propósito de la química verde es eliminar gradualmente la generación de materiales nocivos, sustituirlos por otros menos tóxicos y más seguros. Sin embargo, este proceso debe ser impulsado con desarrollos científicos o tecnológicos y planteamientos de carácter legislativo. Muchos procesos están todavía en fase de investigación, pero presentan un cambio potente con resultados prometedores [7].

Hoy en día, el uso de biocatalizadores está muy extendido en la industria farmacéutica y química. Este proceso supone una novedosa forma de obtener fármacos por semisíntesis, conseguir precursores de fármacos eficaces y conseguir una resolución de mezclas racémicas. Gracias a ello se supera el problema de las limitas fuentes naturales para la obtención de fármacos. También, permite simplificar procedimientos químicamente complejos por la presencia de numerosos centros quirales. Por otra parte, la resolución de mezclas racémicas se realiza para obtener enantiómeros puros que difícilmente se consiguen separar mediante los métodos químicos tradicionales. Esto es muy importante en fármacos que tiene carbonos asimétricos que dan lugar a enantiómeros con diferentes propiedades farmacológicas [7].

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

El fármaco de estudio es el paclitaxel y sus derivados, también registrado con la marca comercial Taxol®. Es un producto natural con actividad antitumoral, para el tratamiento de cáncer de pulmón, mama, ovario, linfoma, esófago, vejiga, endometrio, cuello de útero, cáncer de cabeza y cuello. La extracción se realizaba de forma natural a través de diferentes especies de *Taxus* en todo el mundo: *Taxus brevifolia de Norteamérica; T. baccata de Europa; T. xmedia, T. cuspidata y T. chinensis de Asia; T. canadensis de Canadá, T. globosa de México*. Esta fuente presentaba una limitación, debido a su extracción a partir del tallo, de la cual, se obtenía una baja concentración con un coste de extracción elevado. Más adelante, se solucionaría con la realización de una síntesis química total [8].

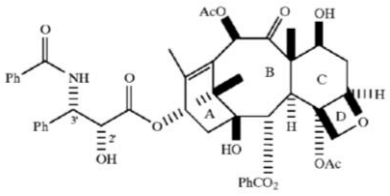

Figura 1: Estructura química del paclitaxel

Los taxoides son protoalcaloides diterpénicos, contienen un núcleo de taxano, cuatro anillos de oxetano en las posiciones C-4 y C-5, con una cadena lateral de N-benzoil-3-fenilisoserina en la posición C-13. Estás moléculas son insolubles en agua, pero solubles en algunos disolventes orgánicos, como alcohol etílico, metanol, cloroformo y sulfóxido de dimetilo [8].

El mecanismo de acción de este antitumoral es el bloqueo de la formación e hiperestabilización de microtúbulos, participando en la unión de la beta-subunidad de la tubulina, paso fundamental para la división celular. Cuando hay elevadas concentraciones de paclitaxel, este boquea la mitosis e inhibe la proliferación celular, debido a que interfiere con los contactos laterales entre los protofilamentos desde que interactúa con la N-terminal final y el bucle M. Además, el taxol induce la apoptosis mediante la hiperfosforilación de Bcl2, así, como también, inhibe la actividad de la arilamina de NAT y su expresión génica provocando la muerte celular [9].

Debido a la dificultad de obtención del paclitaxel de forma natural, se desarrollaron los siguientes métodos alternativos:

1. Síntesis química total que consta de varios procedimientos que fueron surgiendo a lo largo de los años, entre los que destaca el método de Holton y Nicolaou en 1994, Danishefsky en 1995, Wender en 1997, Kuwajima en 1998, Mukaiyama en 1999.
2. Semisíntesis a partir del precursor natural bacatina III o a partir de 10- desacetilbacatina III. Este método presenta desventajas puesto que presenta un bajo rendimiento y su

síntesis es costosa. La purificación de los precursores es difícil, mientras que la semisíntesis de estos precursores al taxol se produce en tres sencillos pasos.

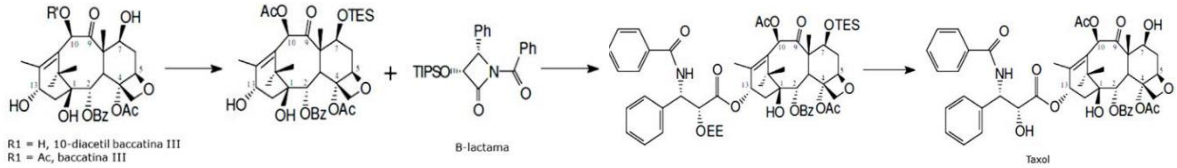

Figura 2: Semi-síntesis del paclitaxel a partir de 10-DAB III

3. Producción de taxol por hongos endófitos (*Taxomyces andreanae*) asociados al tejo, da lugar a bajas concentraciones. Esto se mejoró con la producción del taxol a partir de un hongo mutado *N. silviforme*.

4. Cultivo in vitro de callos, células vegetales u órganos como el tallo, estróbilos y raíces, por sistemas de inmersión temporal o uso de biorreactores. Está técnica es mucho más sencilla, se obtiene una alta concentración de taxol en cultivo de protoplastos de *T. cuspidata* después de la inmovilización en gel agarosa.

Otra desventaja presente en el paclitaxel es su carácter lipófilo, que le impide atravesar la barrera hematoencefálica. Por eso es necesario administrarlo junto con aceite de ricino, también llamado, Cremophor EL. Este compuesto genera muchas reacciones de sensibilidad lo que ha motivado la busqueda de nuevos taxoides, como por el ejemplo el docetaxel [10].

El docetaxel también conocido como Taxotere®, tiene su actividad y solubilidad incrementada. Es un derivado semisintético que se obtiene de extractos de *Taxus baccata*. Se usa principalmente como tratamiento del cáncer de mama avanzado y metastásico [11].

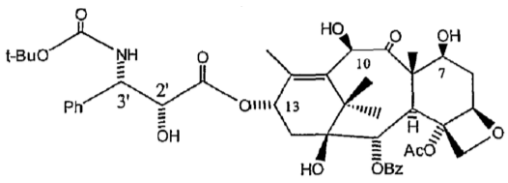

Figura 3: Estructura química del docetaxel.

El mecanismo de acción es similar al del paclitaxel. Se basa en la inhibición de la subunidad beta del heterodímero de la tubulina, situada en la estructura microtubular de la célula cancerígena, de forma que promueven la polimerización de los microtúbulos e inhiban la despolimerización, promoviendo la detección del ciclo celular, provocando la apoptosis de la célula [11].

La estructura del docetaxel presenta modificaciones con respecto al paclitaxel sin modificar la actividad farmacológica. Está compuesto por una cadena de ácidos grasos, DHA (22 carbonos), que previamente ha sido unida a drogas que le confieren hidrofobicidad a la molécula y por tanto, podrán atravesar la barrera hematoencefálica. Su obtención es simple, se

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

realiza una semi-síntesis a partir del paclitaxel. La ventaja que presenta con respecto al paclitaxel es su solubilidad y su alta potencia [12].

Estos fármacos son tratamientos de primera línea, ya que varios estudios han demostrado la eficacia en la etapa metastásica del cáncer de mama[11]. A pesar de esto, estos fármacos presentan limitaciones, no pueden administrarse de forma oral y desarrollan resistencias por parte de la tubulina. Además, produce interacciones más débiles o sobreexpresión de la bomba de transporte Pgp-170 que conduce al flujo de célula. Otra desventaja que presentan es que es necesario asociarlos con vehículos de formulación para que puedan ser administrados. El docetaxel siendo más soluble, se administra con Tween 80 y etanol. El Tween 80 es menos tóxico que el usado con el paclitaxel, siendo el responsable de algunos efectos tóxicos [13].

Además, se desarrollaron otros análogos de primera generación, el BMS-188797 y BMS-184476, que presentan mejores propiedades farmacocinéticas, siendo el ortataxel el que presenta mejores variaciones con un cambio del anillo aromático presente en la estructura del paclitaxel por una estructura cíclica de carbonato formada por un sustituto lipofílico unido al grupo hidroxilo formando un puente. Este compuesto presenta una mayor potencia y es activo por vía oral [13].

Ante las limitaciones presentes por los fármacos de primera generación, se desarrollaron los taxanos de segunda generación donde el cabazitaxel también conocido como Jevtana® es de vital importancia. Es el tratamiento de eleccción para el cáncer de próstata resistente a la castración, en personas que son resistentes al docetaxel. Se administra preferentemente a pacientes con metástasis avanzada. Puede presentarse en base anhidra, hidrato o disolvente. Actúa como potente ligando de tubulina y sustrato pobre para la glicoproteína P-170, con un bajo contenido de agua. Las formulaciones comercializadas contienen altas concentraciones de surfactante y etanol, causando reacciones de hipersensibilidad en los pacientes, por ello es necesario la administración conjunta con un corticoide, normalmente la prednisona y prednisolona. En algunas ocasiones, la cantidad efectiva de cabazitaxel produce al menos un efecto terapéutico que consiste en un aumento de la supervivencia general, respuesta parcial, reducción del tamaño del tumor, reducción de la metástasis y la remisión completa o parcial de la enfermedad [14].

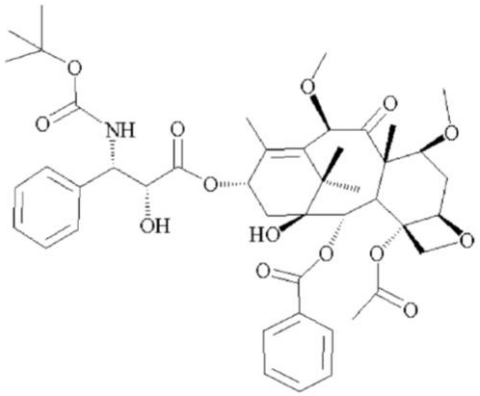

Figura 4: Estructura química del cabazitaxel.

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

En otras líneas de investigación, se desarrollaron otros fármacos como el larotaxel, tesetaxel, milataxel. Cada uno de ellos se estudia para un determinado cáncer: el larotaxel se ha estudiado como tratamiento del Cáncer del tracto urotelial o de vejiga. El tesetaxel como tratamiento del cáncer de mama, gástrico y tumores sólidos. El milataxel como tratamiento del cáncer colon-rectal [13].

OBJETIVOS

El objetivo principal es realizar una revisión bibliográfica acerca de los procesos biocatalíticos, y ofrecer cuáles son las diferentes ventajas y desventajas que el empleo de enzimas para realizar procesos de biotransformación implica frente a los procesos de síntesis química convencional, con el fin de ofrecer una conclusión esclarecedora de cuál es el mejor método de síntesis a seguir en la obtención de fármacos.

Por otro lado, van a ser expuestos los diferentes fármacos derivados del taxol, desde el punto de vista de las modificaciones implementadas y su efecto en la seguridad y eficacia.

METODOLOGÍA

La realización del trabajo se ha llevado a cabo mediante una búsqueda bibliográfica en bases de datos científico-médico, entre las que destacan sciFinder, Pubmed, Web of scince, ScienceDirect, ResearchGate. También se han empleado artículos de divulgación científica, páginas web oficiales, patentes, libros y fichas técnicas de medicamentos generadas por las principales instituciones sanitarias (FDA, EMA, AEMPS).

Los recursos bibliografías se han recogido mayoritariamente en inglés, y algunas otras en castellano y se encuentran citados en el apartado de bibliografía.

Se han incluido figuras sobre reacciones químicas, con el fin de favorecer el entendimiento del contenido expuesto y ayudar a su deducción con mayor facilidad.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

a. Paclitaxel (**Taxol®**):

El proceso semisintético se realiza a partir de bacatina III (sin cadena lateral en C-13) o a partir de 10- desacetilbacatina III (sin cadena lateral en C-13 y sin el acetato del C-10) junto con una estructura lactámica (precursora de la cadena lateral). En primer lugar, se acopla un enantiomero N-benzoil azetidinona (3R, 4S) a N-benzoil-3- feniléster de isoserina (2R, 3S) que tiene el anillo abierto, o también, con un derivado que permita la síntesis [10].

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

Se desarrollaron nuevos procesos de laboratorio para una mejor optimización. El primer proceso de optimización consiste en la extracción de una mezcla de taxanos, principalmente de 10- desacetilbacatina III (10-DAB III) presente en el follaje de los tejos. Por esta razón, se produce una conversión de esta mezcla de taxanos en 10-DAB III utilizando C-13 taxolasa, C-10 deacetilasa, encargadas del corte de la cadena lateral en C-13, aisladas de dos cepas de *Nocardioides*, y la C-7 xilosidasa, encargada del corte de la xilosa del C-7, aislada de *Moraxella sp*. Con esto se ha conseguido un aumento de la cantidad de 10-DAB III y por consiguiente de Taxol semisintético [10].

El segundo proceso de optimización supone una gran producción de paclitaxel. Se basa en una biocatálisis específica mediada por una lipasa que formará la correcta cadena lateral en el C-13. Para conseguir esto, se realizó una hidrólisis enantioselectiva mediante el uso de una lipasa PS-30 de *Pseudomonas cepacea* y BMS lipasa para la conversión del acetato racémico 3-(acetiloxi)-4-fenil-2-azetidinona a un alcohol y un R-acetato. Se obtiene un rendimiento mayor del 48% por parte del R-acetato junto con un 99,5% de un enantiómero [10].

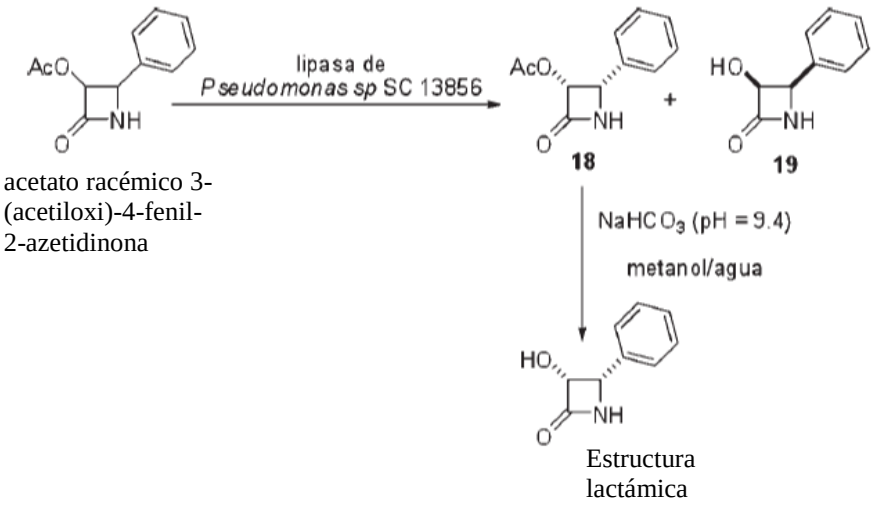

Figura 5: Conversión del acetato racémico 3-(acetiloxi)-4- fenil-2-azetidinona hacia un R-acetato y un alcohol mediante el uso de una lipasa PS-30.

Se realiza un proceso de inmovilización de la lipasa BMS y PS-30 sobre polipropileno Accurel (PP), estas lipasas pueden ser reutilizadas sin pérdida de actividad enzimática, productividad o enantiopureza del producto. Al final de la reacción, se baja la temperatura y la agitación de modo que (3R, 4S) 3-(acetiloxi)-4-fenil-2-azetidinona precipita y la enzima inmovilizada flota en la parte superior debido a su hidrofobicidad, separando así el producto de la enzima. A continuación, se realiza una suave hidrólisis en medio básico, donde el R-acetato (exceso enantiomérico) se transforma en R-alcohol, sintón que se acopla a la bacatina III, seguida de una protección y desprotección, dando como producto final el paclitaxel [10].

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

Hay que tener en cuenta la baja solubilidad en agua del paclitaxel, siendo necesario su administración en solventes orgánicos como el Cremophor EL y alcohol deshidratado. Este solvente activa la inmunidad celular [10].

Por otro lado, las moléculas (3R, 4S) N-benzoil azetidinona o (2R, 3S) N- benzoil-3-fenilisoserina se obtienen a partir de 3-oxo-beta-lactama rac-34 o beta- oxoéster rac-35 por una reducción biocatalítica donde el agua es el medio de reacción. Participan las ADH catalizando reacciones de óxido-reducción usando coenzimas (NADP). Este proceso supone un alto coste económico debido a la necesidad de uso de cofactores. Se han planteado alternativas en estas reacciones, intentando realizar estrategias útiles en la regeneración enzimática de los cofactores[10].

Otro proceso de síntesis se basa en una reducción biocatalítica de análogos de azetidinadiona rac-13 con células de levadura *S. cereviseae*, que dio lugar el diastereoisómero alcohol (3R, 4S)- cis-beta-lactama junto con grandes cantidades de diastereoisómeros (3R, 4S)-trans-beta-lactama. Se observó que una cepa de levadura mutada con déficit de ácido graso sintasa no producía trans diastereoisómeros, pero reducía la pureza óptica del alcohol deseado, (3R, 4S)- cis-beta-lactama. Sin embargo, en presencia de levaduras con ácidos graso sintasa, se produce un incremento del alcohol deseado, convirtiendo los diastereoisómeros en productos fáciles de eliminar por separación cromatográfica. También se produjo una manipulación genética en el genoma de *S. cerevisease*, para conseguir una mayor enantio- y diastereoselectividad. Se clonaron 19 levaduras reductasas individuales encontradas en *S. cerevisease* y se expresaron en *E. coli* como proteínas de fusión glutatión (S)- transferasa (GST) siendo aprobada su habilidad como agentes reductores para beta-cetoésteres. La enzima Ara1p resultó eficaz en la reducción de rac-13, de modo que la cepa recombinante de *E. coli* BL_{21} (DE3) /Ara1p se usó en la biorreducción de ese sustrato proporcionando una mayor estereoselectividad para el cis-diastereoisómero. Este proceso resultó atractivo si se realizaba en condiciones de fermentación, puesto que se producía un consumo total de rac-13, con pequeñas trazas de isómero trans dando lugar a un rendimiento mayor del 98% [10].

Además, se realizó otro estudio, mediante la selección de cuatro enzimas altamente selectivas, pertenecientes a la superfamilia de aldoketoreductasa (AKR). Se eligieron enzimas selectivas a (3R, 4S)-cis-beta-lactama: Yjr096w e Ydl124w. En todos los casos, la biorreducción se realizó en el laboratorio y la regeneración del cofactor NADPH se hizo por medio de glucosa-6-fosfato/glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa [10].

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

Otro método que se llevó a cabo fue la reducción microbial durante la preparación de un sintetizador de la cadena lateral del paclitaxel, varios microorganismos reducen el éster etílico del ácido 2-keto-3 -(N-benzoilamino)-3-fenilpropionónico a (2R, 3S)-isoserina-N-benzoil-3-feniléster con un rendimiento de un 85% y una pureza óptica del 99%, siendo un sustrato útil para la síntesis de la cadena lateral C-13 [10].

Más adelante, tras varias etapas de investigación, se realizó una biorreducción en una sola etapa. Se cultivaron células de *H. fabianii* en un fermentador y se le añadió el sustrato y glucosa durante 72 horas. Desde otro enfoque, se parte de un precursor de silla abierta, con diferentes *S. cerevisiae* reductasas que producen el cierre del anillo con formación de epóxidos que pasa a convertirse en oxazolina por la reacción de ritter con benzonitrilo, seguida de una hidrólisis ácida que da enantiómeros del éster etílico de N- benzoil fenilisoserina (2R, 3S) y (2S, 3R). También se ha descrito el uso de levaduras no convencionales con actividad esterasa y carbonilreductasa, que sintetiza (2R, 3S)- N-benzoil fenilisoserina en dos pasos, con altos rendimientos y con una ruta más corta [10].

Por otro lado, se realiza un proceso metabólico que comienza con una ruta plastidial de 2-C-metil-D-eritritol 4 fosfato (MEP) para formar el núcleo de taxano. La primera etapa consta de una ciclación del geranilgeranildifosfato, catalizada por la enzima taxadieno sintasa, dando como producto la olefina con esqueleto de taxano, taxa-4(5), 11(12)-dieno. Este esqueleto se modifica por citocromo P-450 monooxigenasas y aciltransferasas produciendo paclitaxel u otros taxoides [15].

En definitiva, el proceso semisintético evitó la destrucción de muchos árboles, pero también presentó problemas medioambientales, puesto que para su realización se necesitaban trece disolventes junto con trece reactivos orgánicos, más otros materiales. Por esta razón, se llevó a cabo un nuevo proceso más sostenible utilizando fermentación de células vegetales (PCF). El paclitaxel se va a extraer de cultivos celulares obtenidos a partir de callosidades en medio acuoso bajo condiciones controladas de temperatura y presión. Después de la extracción se realiza un proceso de purificación mediante cromatografía, seguido de una cristalización. Este proceso mejora la sostenibilidad del fármaco y elimina residuos de biomasa. Por lo que, comparado con la semisíntesis de 10-DAB, este proceso no genera intermediarios y resulta una mejor elección [10].

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

b. Docetaxel (**Taxorete®**):

El docetaxel también conocido como Taxorete® se extrae de las agujas del tejo europeo, *Taxus baccata*. Es un análogo semi-sintético del paclitaxel excepto por el grupo t-butoxicarbonilo en el C-3 de la posición de nitrógeno en la cadena de isoserina y por el grupo hidroxilo en el C-10. La síntesis parcial de este importante compuesto se genera a partir de la esterificación de derivados de la cadena lateral de (2R, 3S) fenilisoserina con protección de la forma 10-DAB III. Primero se realizó un protocolo eficiente con el fin de proteger el sitio de la cadena en la molécula baccatina III y también se realizó una semi-síntesis que daba lugar a altos rendimientos [16].

Su preparación se basa en la estirificación del C-13 de 10-DAB protegido con derivados de isoserina (2R, 3S)- fenil. La parte de la cadena lateral de la isoserina fenil del docetaxel se derivó de sustituos cíclicos, como 4- beta-lactama, 5- oxazolina y análogos. Por tanto, este método presenta una limitación por la complicada preparación de estas subunidades. Se desarrolló un nuevo enfoque de esterificación mediante el uso de equivalentes de la cadena lateral, que aumentó la flexibilidad de estas moléculas, pero el uso de isoserinas lineales no consiguió buenos resultados por la racemización de la cadena lateral y la dificultad a la hora de separar los diasteroisómeros. Por tanto, se bloqueó el átomo de hidrógeno del C-2 desde la base exterior y se eliminó la enolización no deseada de la cadena lateral y la siguiente racemización. Si se considera que el grupo protector en el átomo de oxígeno bloquea la reacción de esterificación de la cadena lateral, el uso de un grupo protector voluminoso en el átomo de nitrógeno sería factible [17].

Se realiza un nuevo método semisintético para la obtención del docetaxel usando un sustituto lineal protegido con N, N- diBoc como fuente de la cadena. Por tanto, supone el primer método semisintético que no produce descomposición parcial por el uso de cadenas laterales lineales equivalentes en el paso de esterificación del C-13 [17].

A la solución inicial de (2R, 3S)-3-fenil-isoserina en acetona y agua, se le añade cuidadosamente $NaHCO_3$ sólido y Boc_2O. Una vez haya desaparecido el material de partida, se realiza un filtrado, obteniendo una fase acuosa (se acidifica a pH: 0) y un residuo. El residuo obtenido se lava con acetato de etilo y se seca para obtener un compuesto cristalino blanco, (2R, 3S)-N-Boc-3-fenilisoserina. Esta reacción tiene un rendimiento del 89%. Por otro lado, la fase acuosa obtenida, se mezcla con BnCl, Et_3N y Bu_4NI en acetona anhidra, se calienta a reflujo y una vez terminada, con la acetona eliminada, se disuelve el residuo obtenido con acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separa y se lava en agua y salmuera, se seca sobre

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

$MgSO_4$, se recristaliza a partir de acetato de etilo y PE obteniendo un material cristalino blanco de éster bencílico de (2R, 3S)-N-Boc-3-fenilisoserina. Se obtiene un rendimiento del 93%. El proceso sigue con una solución del compuesto éster bencílico de (2R, 3S)-N-Boc-3-fenilisoserina, anhídrido acético en CH_2Cl_2 con Et_3N y 4- dimetilamino piridina. Una vez se ha producido la mezcla, se lava la reacción con solución saturada de $NaHCO_3$ y salmuera separando la capa orgánica. Se seca sobre $MgSO_4$ y se evapora bajo presión reducida para obtener éster bencílico de (2R,3S)-N-Boc-2-acetil-3-fenilisoserina (aceite incoloro) con un rendimiento del 95%. Se calentó una solución de el compuesto obtenido y Boc_2O en acetonitrilo a reflujo corto, se agregó una solución de 4-dimetilaminopiridina en acetonitrilo gota a gota y se realizó un reflujo hasta que desapareció el material de partida. Se concentra la mezcla, el residuo se disuelve en CH_2Cl_2 y se lava con una solución acuosa de ácido cítrico con $NaHCO_3$ y salmuera. Se realiza un proceso de secado sobre $MgSO_4$ y un proceso de evaporación mediante un evaporador rotativo. El residuo obtenido se purifica realizando una cromatografía en gel de sílice obteniendo éster bencílico de (2R, 3S)-N, N-diBoc-2-acetil-3-fenilisoserina (aceite amarillo pálido) con un rendimiento del 80%. Para la obtención de éster bencílico de (2R, 3S)-N, N-di-Boc-2-acetil-3-fenilisoserina, se realiza una mezcla de (2R, 3S)-N, N-diBoc-2-acetil-3-fenilisoserina, Pd/C en acetato de etilo, a la que se somete a una hidrogenación a presión atmosférica hasta que el hidrógeno sea absorbido. El siguiente paso es filtrar la mezcla, concentrar el filtrado y se obtiene un material cristalino blanco con un rendimiento del 97%. Se sigue esta reacción con una mezcla de 10-di-Troc-10-DAB y (2R, 3S)-N, N-diBoc-2-acetil-3-fenilisoserina en tolueno anhidro con una solución de DMAP y DCC a 15- 20ºC. Se agita a temperatura ambiente, se añade agua y se remueve durante media hora. El siguiente paso es filtrar y lavar con tolueno separando la capa orgánica que se lava en agua y salmuera, se seca en $MgSO_4$ anhidro dando lugar a dos compuestos sólidos blancos: 7, 10-diTroc-N'-Boc-2'-acetildocetaxel (rendimiento del 72%) y 7,10-diTroc-13-acetil-10-DAB (rendimiento del 25%). El compuesto mayoritario, 7, 10-diTroc-N'-Boc-2'-acetildocetaxel se mezcla con ácido acético, metanol y Zinc activado. Se somete a reflujo durante media hora, se enfría y se filtra. El filtrado obtenido se concentra y el residuo se disuelve en acetato de etilo, es lavado con bicarbonato sódico acuoso saturado, agua, salmuera y se realiza el secado sobre $MgSO_4$, con un rendimiento del 84,8% se obtiene un compuesto sólido blanco N'-Boc-2'-acetildocetaxel. Este producto se mezcla con ácido trifloro-acético a temperatura ambiente. Se lava con solución saturada de $NaHCO_3$, agua y salmuera. Se realiza el secado y se obtiene un sólido blanco con un rendimiento del 88,9% de 2'-Acetildocetaxel. Como última reacción para la obtención del docetaxel, se realiza una solución de 2'-Acetildocetaxel en THF a la que se le agrega una

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

solución saturada de $NaHCO_3$ y H_2O_2. Se agita a temperatura ambiente, se acidifica a pH: 6 – 7 añadiendo ácido cítrico. Una vez acidificada se introduce en agua, se filtra y se realiza el secado obteniendo como producto final el docetaxel [17].

Por otro lugar, otro método de obtención del docetaxel es mediante una ruta sintética de cuatro pasos con un rendimiento del 51%. Para mejorar esta ruta, se empezó a reutilizar el subproducto 7, 10- diTroc- 13- acetil- 10- DAB. Este método esta mediado por una desprotección de C-10 y C-13, seguida de una reacción con TrocCl en piridina dando lugar a 7,10-diTroc-10-DAB con un rendimiento del 70%. Por tanto, se puede concluir que se ha desarrollado un eficiente método semisintético para construir docetaxel en cuatro pasos. A diferencia de los sustitutos cíclicos utilizados anteriormente, el derivado voluminoso de la cadena lateral lineal protegida, obtenido a partir del clorhidrato de (2R,3S)-fenilisoserina, se empleó directamente en la etapa de esterificación del C-13 para proporcionar el producto de acoplamiento 7, 10- diTroc-N'-Boc-2'-acetildocetaxel con un rendimiento moderado. La presencia del voluminoso grupo protector bloqueó el hidrógeno de la cadena lateral del C-2 y prohibió la enolización y racemización del C-2 [17].

En definitiva, el docetaxel presenta una buena actividad antitumoral y mejor biodisponibilidad que el paclitaxel. Tanto el paclitaxel como el docetaxel pueden ser preparados por semisíntesis, a partir del 10- deacetilbaccatina III o baccatina III, en una reacción con una beta-lactamasa, con las protecciones adecuadas en un medio de oxazolina, ácido cinámico, tioéster, etc. Además, esta semi-síntesis se puede realizar a partir de otros compuestos obtenido de las especies de Taxus, como pueden ser 9-dihidro- 13-diacetilbaccatina III (9- DHB), cephalomannine, 10-deacetil taxol, 7-xilosil taxol, 10-deacetil- 7-xilosil taxol. Sin embargo, estas reacciones necesitan condiciones extremas, con bajas temperaturas, condiciones de alcalinidad y presentan una desventaja que es la generación de diastereoisómeros [17].

c. Cabazitaxel (**Jevtana®**):

Es cabazitaxel también conocido como Jevtana® es un fármaco antitumoral, derivado de taxano de segunda generación. Se diferencia del docetaxel en que tiene grupos metoxi en los c-7 y C-10 de la molécula. Se obtiene por semi-síntesis a partir de la variedad de *Taxus mairei, T. candensis, T. baccatta, T. chinensis,* etc [18].

El cabazitaxel puede obtenerse a partir de 10-DAB y de 9-dihidro-13-acetilbaccatina III (9-DHB). Su mecanismo de acción es similar al paclitaxel y docetaxel, siendo un potente ligando de tubulina, que provoca la muerta de la célula e inhibe la proliferación del tumor. Por

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

tanto, este fármaco es un inhibidor de la despolarización microtubular, que puede atravesar la barrera cerebral. Es el tratamiento de elección en pacientes que presentan resistencias al tratamiento con docetaxel [18].

La semi-síntesis comienza con 10-DAB, se hace una protección de los grupos hidroxilos de los C-7 y C-10, seguido de una reacción con una beta-lactamasa y una transformación del grupo hidroxilo en el C-13 por un éster. Hecho esto, se requiere la desprotección de los C-7 y C-10, para realizar una reacción de metilación. La presencia de estos dos metilos en la molécula hace que su semivida de eliminación aumente sin disminuir la actividad citotóxica [18].

El nombre químico del cabazitaxel es 4a-acetoxi-2a-benzoiloxi-513,20-epoxi-113-hidroxi-713,1013-dimetoxi-9-oxo-11-taxen-13a y 1 (2R,35)-3-tert-butoxicarbonilamino- 2-hidroxi-3-fenilpropionato. Este compuesto puede administrarse en forma de base, en forma de hidrato o con un disolvente de cristalización. Este disolvente puede ser un disolvente de acetona de cabazitaxel [14].

La preparación de un disolvente de acetona de cabazitaxel se realiza mediante el siguiente procedimiento: se añade agua purificada a 20° C a una solución de 4a-acetoxi-2a-benzoiloxi-513,20-epoxi-113-hidroxi-713,1013-dimetoxi-9-oxo-11-taxen-13a-y1(2R,35)-3-terct- butoxi-carbonilamino- 2- hidroxi-3- fenilpropionato en acetona, seguida de una siembra con una suspensión de 4a-acetoxi-2a-benzoiloxi-513,20-epoxi-113-hidroxi-713,1013-dimetoxi-9-oxo-11 -taxen- 13a- y 1 (2R, 35)-3 -tert-butoxicarbonilamino -2 -hidroxi-3-fenilpropionato aislado de acetona/agua en una mezcla de agua y acetona. La mezcla resultante se remueve durante unas 10 - 22 horas y se añade agua purificada durante 4 a 5 horas. Esta mezcla se agita durante 60- 90 minutos y se filtra a presión reducida. El residuo se lava en el filtro con una solución preparada a partir de acetona y agua purificada, y se seca al horno a 55° C a presión reducida durante 4 horas. Se obtienen 197 g de 4a-acetoxi-2a-benzoiloxi-513,20-epoxi-113-hidroxi-713,1013-dimetoxi-9-oxo-11-taxen-13a-y 1 (2R, 3S)-3-terct-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de acetona con un 0,1 % de agua y un 7,2 % de acetona [14].

Por otra parte, hay diferentes métodos de preparación del cabazitaxel, dispuestos en diferentes patentes que describen el procedimiento. A continuación, veremos algunos de esos procedimientos [19]:

- 4a-acetoxi-2a-benzoiloxiado-513,20-epoxi-113-hidroxi-713,1013-dimetoxi-9-oxo-11- taxeno- 13 a-y 1 (2R, 4S, 5R)-3-terc-butoxicarbonato1-2-(4-metoxifeni1)-4-fenilo-1,3-oxazolidin-5-carboxilato reacciona con hidroxilato.

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

- 4a- acetoxi- 2a- benzoiloxi- 513, 20- epoxi- 113,713, 1013, 13a- tetrahidroxi- 9- oxo- 11-taxeno reacciona con yoduro de metilo en presencia de hidruro de sodio y tetrahidrofurano, se vierte en agua y éter de diisopropilo, y aislante.
- 1- hidroxi- 713, 1013- dimetoxi – 9 – oxo - 513, 20- epoxitax - 11- ene - 2a, 4, 13a – tri y 1-4 – acetato – 2 – benzoato – 13 - {(2R, 35)- 3 - [(tert -butoxicarbonilo) amino]- 2 -2 trietilsililoxi - 3 – fenilpropionato} reacciona con hidrocloricloroato.

Pero, se ha encontrado un proceso mejorado para la preparación de 713,1013-dimetoxi-10-deacetoxibacatina III. El proceso utiliza diferentes solventes para la reacción, y a diferencia de los anteriores, este método presenta una mayor sencillez, es más económico, reproducible y se puede realizar a escala industrial [19].

Dentro de este aspecto, la preparación de 4a- acetoxi-2a- benzoiloxi- 513, 20- epoxi- li 3, 13a - dihidroxi- 713, 1013- dimetoxi -9 - oxo-11- taxeno (7 (3, 10 (3- dimetoxi- 10-deacetoxibacatina III) se basa en disolver 4a- acetoxi- 2a-benzoiloxi - 513, 20- epoxi- 113, 713, 10(3, 13a- tetrahidroxi- 9- oxo – 11 - taxeno (10-deacetilbacatina III) en dimetilformamida, 2- metiltetrahidrofurano, N-metilpirrolidona o una mezcla de ellos, después se realiza un proceso de enfriado por debajo de 5° C. Se añade hidruro sódico, yoduro de metilo, mientras se mantiene la mezcla por debajo de 5º C. Por último, se añade un disolvente y se separa la capa orgánica, que se concentra para obtener 713, 1013- dimetoxi-10-deacetoxibacatina III [19].

En otro aspecto, se produce una mejora en el proceso de preparación del cabazitaxel, el cual implica disolver (2aR, 4S, 4aS, 6R, 9S, 11S, 12S, 12aR, 12bS)- 12b- acetoxi – 9 - (((2R, 3S)- 3 - amino- 2 - hidroxi- 3 - fenilpropanoil) oxi)- 11 – hidroxi - 4,6 -dimetoxi - 4a, 8, 13, 13-tetrametil- 5- oxo- 2a, 3, 4, 4a, 5, 6, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b- dodecahidro- 1H- 7, 11-metanociclodeca [3, 4] benzo [1, 2b] oxet- 12- y 1 benzoato en un disolvente alcohólico, después se añade dicarbonato de diterc butilo. Una vez hecha la mezcla se realiza un proceso de separación, eliminando el disolvente por destilación a presión atmósferica o reducida. Se obtiene un sólido residual al que se le añade un disolvente clorado, de hidrocarburo, de nitritos o una mezcla de estos. Y, por último, se aísla el cabazitaxel mediante métodos de filtración y centrifugación [19].

Las formulaciones actualmente comercializadas de cabazitaxel (CTX) contienen altas concentraciones de surfactante y etanol, que causan reacciones severas de hipersensibilidad en los pacientes. Para aumentar su solubilidad, se sintetizaron y caracterizaron dos análogos de hemiester; CTX-succinato y CTX-glutarato, pero se mejoró más la solubilidad conjugando el dextrano (polímero biocompatible) con análogos de hemiésteres [20].

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

Se realizó un ensayo MTT con el fin de evaluar los efectos citotoxicos de los hemiésteres y sus conjugados. Los análogos de hemiéster incrementaron la solubilidad en agua del medicamento hasta aproximadamente 3 y 8 veces. Los conjugados del cabazitaxel, aumentaron su solubilidad, liberando el cabazitaxel conjugado en menos de 24 horas de forma dependiente del pH y mostraron características de hemocompatibilidad adecuadas. Los hemiésteres tuvieron una citotoxicidad similar al cabazitaxel y los conjugados de dextrano presentaron un mayor efecto de citotoxicidad en la línea celular MCF-7 [20].

Para concluir, podemos ver, que, a lo largo de estos años, se han ido mejorando la estructura del paclitaxel para conseguir beneficios, como aumentar la solubilidad de la molécula, o conseguir nuevos fármacos para pacientes que crean resistencia. Así como también se ha intentado seguir una química verde, utilizando procesos menos contaminantes, con productos menos tóxicos e intentado simplificar el número de reacciones químicas mediante el uso de lipasas, u otros solventes. Pero esto también lleva consigo unos efectos adversos que habría que tener en cuenta, valorando el riesgo/beneficio que supondría. En definitiva, la biocatálisis ha supuesto un gran avance en la industria farmacéutica, con numerosas ventajas expuestas anteriormente.

CONCLUSIONES

La industria farmacéutica es una de las mayores fuentes de innovación hoy en día. Entre estas innovaciones destaca la obtención de fármacos de forma semi-síntetica. Ello ha permitido la obtención de mayores ventajas frente al empleo de los procedimientos químicos convencionales, como son las mejoras en el rendimiento productivo, la disminución de residuos tóxicos y el hecho de llevar a cabo las reacciones sin necesidad de unas condiciones extremas de pH y de temperatura.

Por otro lado, queda evidenciada la mayor eficacia que el método biocatalítico ofrece en la obtención de derivados químicos como el paclitaxel, el docetaxel y el cabazitaxel a partir de moléculas más sencillas frente a los métodos químicos de obtención de fármacos.

En definitiva, la bioquímica juega un papel clave en el futuro del desarrollo de nuevos fármacos que permita ampliar el abanico terapéutico actual.

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

BIBLIOGRAFÍA

1. OMS [Internet]. España. Organización Mundial de la salud. 2018. Disponible en: http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer
2. SEBiot [Internet]. España. Sociedad Española de Biotecnología. 1989. Disponible en: www.sebiot.org
3. OCDE [Internet]. Francia; Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico. 1961. Disponible en: https://www.oecd.org/centrodemexico/laocde/
4. PP de clase. Hernáiz M. J. (2012). Biocatálisis aplicada a la síntesis de fármacos (I) Enzimas hidrolíticas. Monografías de la Real Academia Nacional de Farmacia [Internet]. Vol. 35, Núm. 1 (2012).
5. Sánchez J.M. Biotecnología: presente y futuro. An. R. Acad. Nac. Farm. [Internet]. Vol. 77, Núm. 4 (2011).
6. Guevara, J. Caicedo, J. David, F. Vela, M. González, J. Catálisis asimétrica, una nueva era en la síntesis de fármacos: historia y evolución. Revista Facultad de Ciencias Básicas [Internet]. 2017 [citado 7 abr 2018]. Vol. 13 (2) 2017, 105-116. Disponible en: https://revistas.unimilitar.edu.co/index.php/rfcb/article/viewFile/2747/2440
7. Seoane G, Gonzalez D, Schapiro V. Biotransformaciones: una alternativa sustentable en síntesis orgánica. 2004 [citado 9 abr 2018].
8. Geewananda P, Nordic C, Libertyville IL, Klein L, inventores. Geewananda P, Nordic C, Libertyville IL, Klein L, solicitantes. Taxol derivatives. US9321173. 1993.
9. Barrales H, Farrera A, Reyes C, Hernández I, García E, Chávez S. Generalidades del taxol: una revisión sistemática. Revista Médica de la Universidad Veracruzana. Vol.16, no. 1, enero- junio 2016.
10. Alcántara A.R, Sánchez J.M. Utilización de hidrolasas en la preparaciónde fármacos e intermedios homoquirales. An. R. Acad. Nac. Farm., 2010, 76 (2): 259-305.
11. Jiménez JL, González JL, Villarreal G, González JF. Docetaxel en cáncer de mama metastásico multitratado. Gaceta Mexicana de Oncología [Internet]. Volumen 15, Issue 6, 2016, Pages 332-335, ISSN 1665-9201. Disponible en: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1665920116300852
12. Phong V, Holton R, inventores. Phong V, Holton R, solicitantes. Processes for the preparation of docetaxel. US0281932. 2006.

13. Avendaño C., Menéndez C. Medicinal Chemistry of Anticancer Drugs. 2nd Edition. USA: Elsevier B.V.; 2015.

14. Gupta S, Spring C, inventores. Gupta S, Spring C, solicitantes. Antitumoral use of cabazitaxel. US008927592B2. 2015.

15. Mirar bibliografía, lo de la ruta MEP del paclitaxel.

16. Sisti N, Swindell C, inventores. Sisti N, Swindell C, solicitantes. Method for docetaxel synthesis. US005688977A. 1997.

17. Shen X., Yang J., Zhan H., Wang H., Wu S., Chen Z. An Efficient Semi-Synthetic Method to Construct Docetaxel via sterically Crowded Linear Side Chain Esterification. Chin. J. Chem. 2013, 31, 31—36.

18. Duran G.E, Derdau V, Weltz D, Philippe N, Blankenstein J, Atzrodt J, Sémiond D, Glanollo D, Mace S, Siklc B. Cabazitaxel is more active than first-generation taxanes in ABCB1(+) cell lines due to its reduced affinity for P-glycoprotein. Cancer Chemotherapy and Pharmacology. 2018; 1 (1): 1-9.

19. Parthasaradhi B, Rathnakar K, Muralidhara D, Narsimha A, Vamsi B, inventores. Parthasaradhi B, Rathnakar K, Muralidhara D, Narsimha A, Vamsi B, solicitantes. Process for cabazitaxel. US00981506B2. 2017.

20. Parhizkar E, Ahmadi F, Daneshamouz S, Mohammadi-Samani S, Ahmadi F, Mohammadi-Samani S, et al. Synthesis and Characterization of Water-soluble Conjugates of Cabazitaxel Hemiesters-Dextran. Anticancer Agents Med Chem. 2017;17(11):1555-62.

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.