



# BIOCATÁLISIS COMO HERRAMIENTA EN EL DESARROLLO SOSTENIBLE DE FÁRMACOS (2)

Facultad de Farmacia  
Universidad Complutense de Madrid

Autor: IÑIGO DE PABLO CARRERAS  
53936862-E

Trabajo Fin de Grado junio 2018

## INTRODUCCIÓN

La **biocatálisis** ha marcado el desarrollo de diferentes industrias desde el siglo XX, incluyendo, como no, la Industria Farmacéutica. Entendemos como biocatálisis al empleo de enzimas como catalizadores que aumentan la velocidad de la reacción metabólica.

### INCONVENIENTES

- ❖ Actividad limitada por el pH y T<sup>a</sup>
- ❖ Susceptibles de sufrir inhibición /reversión por sustrato/producto

### VENTAJAS

- ❖ Aumento de la regio-, quimio- y enantioselectividad
- ❖ Menos impacto medioambiental
- ❖ Menor coste debido a la reutilización de las enzimas (inmovilización)
- ❖ Mayor rendimiento del proceso (menos energía y menos productos de partida)
- ❖ Menor número de pasos de protección/desprotección
- ❖ Los biocatalizadores son biodegradables y eficientes

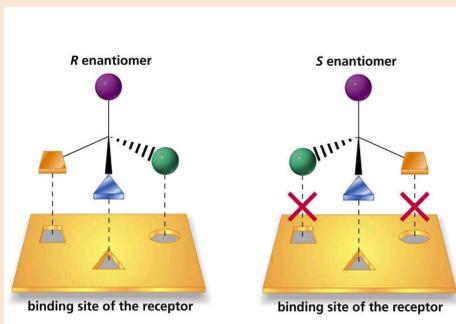
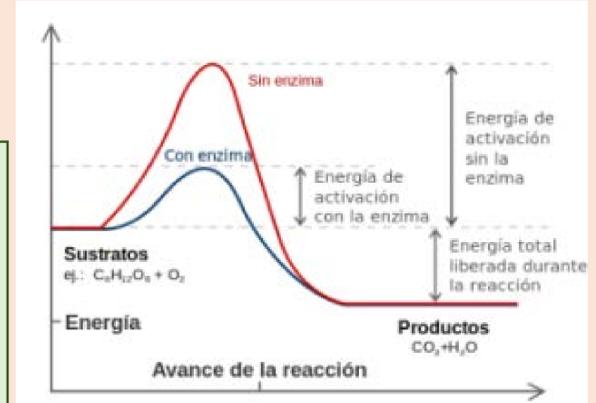


Figura 1: reconocimiento enzimático<sup>1</sup>

Puesto que los actores principales de la biocatálisis son las enzimas es importante recalcar la función de las enzimas de **resolver mezclas racémicas**. Esto es, únicamente reconocerá como sustrato aquel producto que “encaje” en su sitio activo.

Existen diferentes grupos de enzimas siendo de gran interés las hidrolasas. Dentro de dicho grupo cabe resaltar las **Penicilina G Acilasas (PGAs)**.



Junto con el desarrollo de la biocatálisis también ha aumentado la preocupación por el medioambiente y el desarrollo de una química más sostenible, lo cual llevó a la aparición del término **química verde**.

## OBJETIVOS

- Importancia de la biocatálisis, especialmente en la Industria Farmacéutica por su simplificación, ahorro y respeto por el medioambiente.
- Demostrar los mejores resultados en la síntesis de antibióticos  $\beta$ -lactámicos gracias al empleo de enzimas.



Gracias a la PGA se pueden obtener los intermediarios 6-APA y 7-ADCA para lograr las distintas penicilinas y cefalosporinas (**antibióticos  $\beta$ -lactámicos**).



## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para la obtención de antibióticos  $\beta$ -lactámicos, la PGA hidroliza la penicilina G y la cefalosporina G, obtenidas de forma natural, llegando a los intermedios 6-APA y 7-ADCA respectivamente.

Esto dificulta la síntesis de antibióticos  $\beta$ -lactámicos por métodos únicamente enzimáticos

La PGA cataliza la reacción en ambos sentidos.

Según el nucleófilo que ataque al grupo carboxilo se obtendrán unos productos u otros, es debido a esto el poder de **reversión de la PGA**.

Vía de síntesis de **Cefalexima** diseñada por la compañía DSM. Presentó problemas por el pH, se solucionó con derivados con grupo amida o éster.

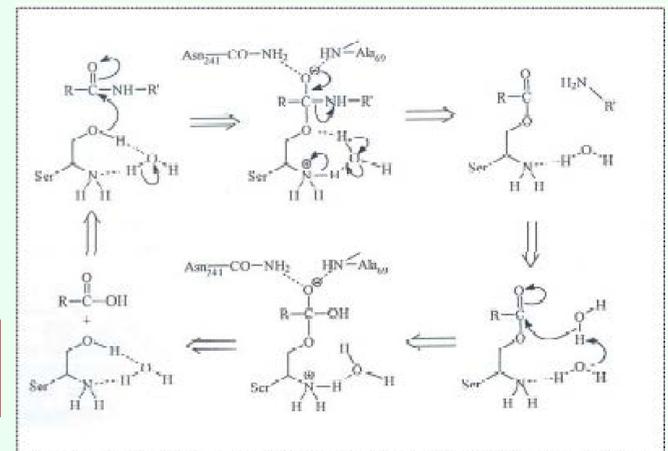
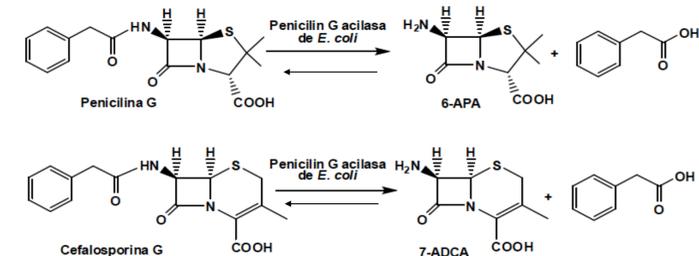
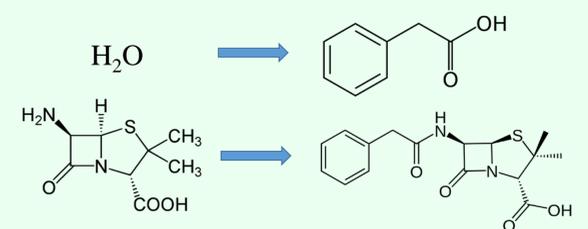
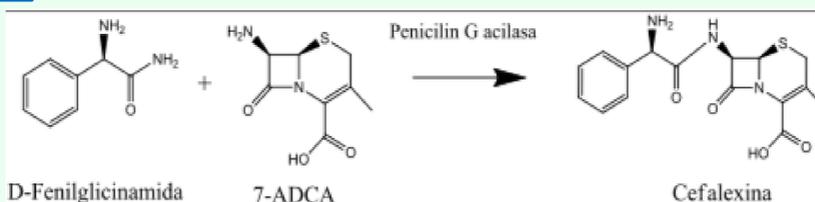


Figura 2: Mecanismo de acción de la PGA<sup>2</sup>



**Reversión:**  
¿ventaja o inconveniente?

**Funciones de la PGA**



Control de los **parámetros** para que el equilibrio de reacción esté desplazado hacia la síntesis de producto.

Figura 3: Diseño de síntesis de cefalexima<sup>3</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1) Blázquez Velázquez, J. F. (2017). Química Orgánica I. Clase teórica. Docplayer.
- 2) Fernández-Lafuente, R., Rosell, C. M., y Guisán, J. M. (1996), Dynamic reaction design of enzymatic biotransformation in organic media: equilibrium-controlled synthesis of antibiotics by penicilin G acylase. *Biotechnology y Applied Biochemistry* 24, 139-143.
- 3) Giordano, R. C, Ribeiro, M. P., y Giordano, R. L. (2016). Kinetics of  $\beta$ -lactam antibiotics synthesis by penicilin G acylase (PGA) from the viewpoint of the industrial enzymatic reactor optimization. *Biotechnology advances*, 24 (1), 27-41.

## CONCLUSIONES

- Biocatálisis como herramienta del **futuro**
- Estudios: optimización PGA
- Biocatálisis + síntesis química  $\rightarrow$  se necesitan **ambas**

Sostenibilidad



Rendimiento y eficacia

