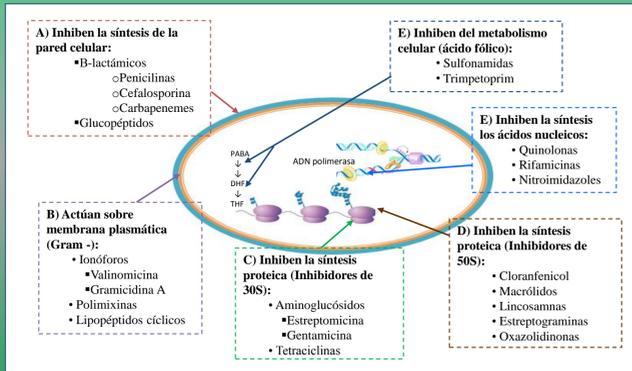


SÍNTESIS QUIMIOENZIMÁTICA PARA LA OBTENCIÓN DE COMPUESTOS ANTIINFECCIOSOS



Patricia Sara Espinosa Kominami

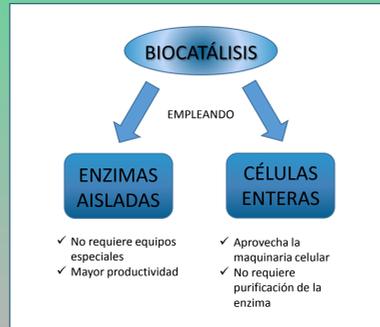
TIPOS DE ANTIBIÓTICOS



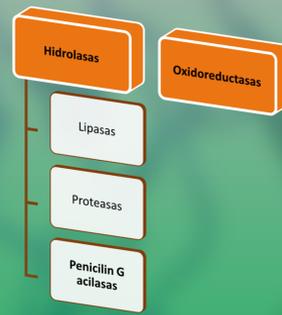
BIOCATÁLISIS

Biocatálisis

Es el proceso por el cual se aumenta la velocidad de una reacción metabólica gracias a la acción de una enzima.



Tipos de enzimas

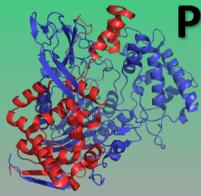


Química Verde

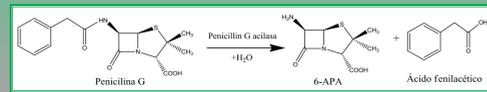
Es el diseño de productos y procesos químicos que reducen o eliminan la generación de residuos y sustancias tóxicas.



PENICILIN G ACILASA (PGA)

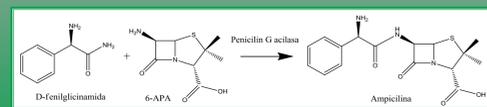


Hidrólisis de una penicilina natural



La actividad principal de la enzima PGA es la hidrólisis de penicilinas y cefalosporinas naturales, obteniéndose así los sintones 6-APA y 7-ADCA respectivamente. Además, a partir de estos sintones, la misma enzima también cataliza la reacción de síntesis de nuevos antibióticos β-lactámicos.

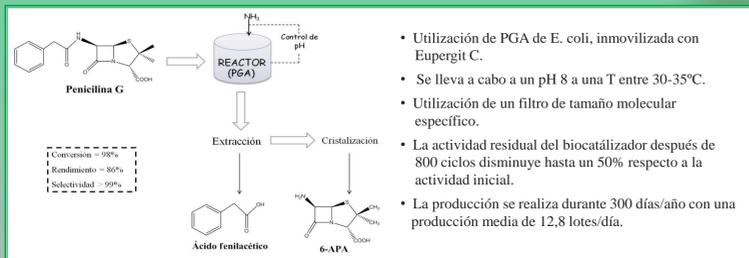
Síntesis de un antibiótico β-lactámico



SÍNTESIS QUIMIOENZIMÁTICA DE β-LACTÁMICOS

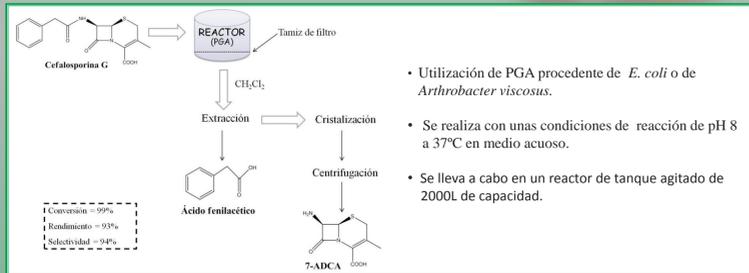
1) Obtención de sintones 6-APA, 7-ADCA y 7ACA

1. Obtención de 6-APA realizado por Unifar



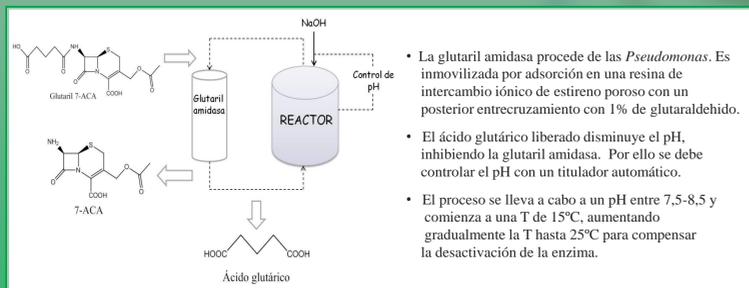
- Utilización de PGA de *E. coli*, inmovilizada con Eupergit C.
- Se lleva a cabo a un pH 8 a una T entre 30-35°C.
- Utilización de un filtro de tamaño molecular específico.
- La actividad residual del biocatalizador después de 800 ciclos disminuye hasta un 50% respecto a la actividad inicial.
- La producción se realiza durante 300 días/año con una producción media de 12,8 lotes/día.

2. Obtención de 7-ADCA, realizado por Dr Vig Medicaments



- Utilización de PGA procedente de *E. coli* o de *Arthrobacter viscosus*.
- Se realiza con unas condiciones de reacción de pH 8 a 37°C en medio acuoso.
- Se lleva a cabo en un reactor de tanque agitado de 2000L de capacidad.

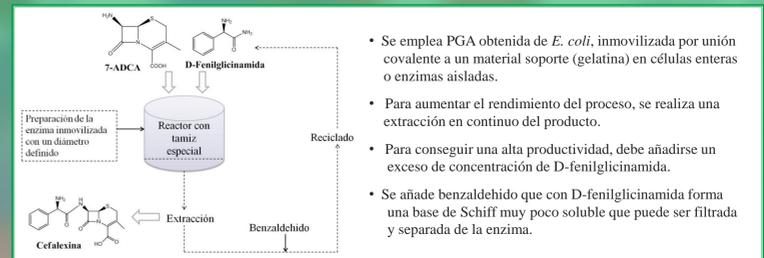
3. Obtención de 7-ACA, realizado por Toyo Jozo y Asahi Kasei Co.



- La glutaril amidasa procede de las *Pseudomonas*. Es inmovilizada por adsorción en una resina de intercambio iónico de estireno poroso con un posterior entrecruzamiento con 1% de glutaraldehído.
- El ácido glutárico liberado disminuye el pH, inhibiendo la glutaril amidasa. Por ello se debe controlar el pH con un titulador automático.
- El proceso se lleva a cabo a un pH entre 7,5-8,5 y comienza a una T de 15°C, aumentando gradualmente la T hasta 25°C para compensar la desactivación de la enzima.

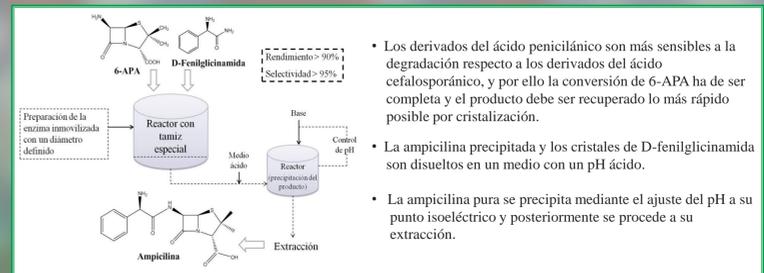
2) Síntesis de antibióticos β-lactámicos a partir de 6-APA y 7-ADCA

1. Síntesis de Cefalexina, realizado por DSM



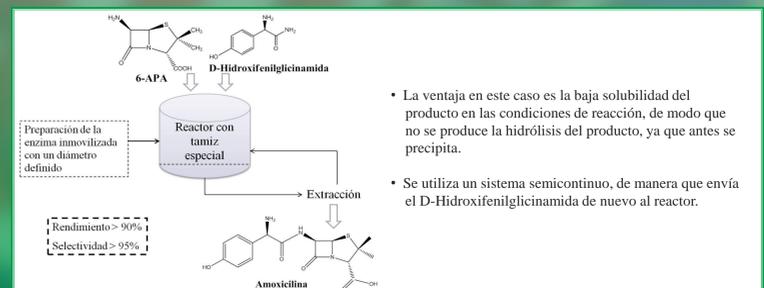
- Se emplea PGA obtenida de *E. coli*, inmovilizada por unión covalente a un material soporte (gelatina) en células enteras o enzimas aisladas.
- Para aumentar el rendimiento del proceso, se realiza una extracción en continuo del producto.
- Para conseguir una alta productividad, debe añadirse un exceso de concentración de D-fenilglicinamida.
- Se añade benzaldehído que con D-fenilglicinamida forma una base de Schiff muy poco soluble que puede ser filtrada y separada de la enzima.

2. Síntesis de Ampicilina, realizado por DSM



- Los derivados del ácido penicilánico son más sensibles a la degradación respecto a los derivados del ácido cefalosporánico, y por ello la conversión de 6-APA ha de ser completa y el producto debe ser recuperado lo más rápido posible por cristalización.
- La ampicilina precipitada y los cristales de D-fenilglicinamida son disueltos en un medio con un pH ácido.
- La ampicilina pura se precipita mediante el ajuste del pH a su punto isoelectrónico y posteriormente se procede a su extracción.

3. Síntesis de Amoxicilina, realizado por DSM



- La ventaja en este caso es la baja solubilidad del producto en las condiciones de reacción, de modo que no se produce la hidrólisis del producto, ya que antes se precipita.
- Se utiliza un sistema semicontinuo, de manera que envía el D-Hidroxifenilglicinamida de nuevo al reactor.