EMPLEO DE LIPASAS EN LA PREPARACIÓN DE MOLECULAS QUIRALES COMO INTERMEDIOS EN LA SÍNTESIS DE FÁRMACOS I

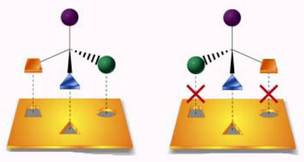
Facultad de Farmacia
Universidad Complutense de Madrid

Autor: SILVIA MARTÍN MARTÍN (53452455H)

Trabajo Fin de Grado junio 2017

INTRODUCCIÓN

La industria farmacéutica y la industria agroalimentaria muestran un creciente interés hacia la preparación de **compuestos quirales**, al depender la actividad biológica de muchas moléculas de su quiralidad. Cada uno de los **enantiómeros** de una mezcla racémica puede presentar distinta farmacocinética, biodisponibilidad y actividad farmacológica, aunque ambos presenten las mismas propiedades fisicoquímica [1].



Es importante saber cuál es el **estereoisómero** que tiene la actividad biológica deseada.

Existen diversas ventajas **asociadas al uso de productos enantioméricos puros:**

- ⇧ Selectividad fármaco
- ⇧ Índice terapéutico
- ⇩ Efectos secundarios

Fabricación enantiómero puro: **objetivo primordial de la industria farmacéutica**

MÉTODOS OBTENCIÓN DE COMPUESTOS ÓPTICAMENTE ACTIVOS

- **A partir de fuentes naturales → empleo de compuestos enantiopuros** → **Inconveniente:** existencia en muchos casos de un único enantiómero de las sustancias de partida
- **Síntesis asimétrica → formación del enantiómero preferente al formar un centro esterogénico** → **Inconveniente:** no rentable → reactivos de elevado coste y consume mucho tiempo
- **Resolución de mezclas racémicas → separación de dos enantiómeros de una mezcla racémica** → **Inconveniente:** rendimiento máximo 50%. Solución → resolución cinética + racemización *in situ*

La **Biocatálisis** es el empleo de enzimas como catalizadores de procesos altamente estereoselectivos. Las enzimas se pueden dividir en seis grupos: oxidorreductasas, transferasas, hidrolasas, liasas, isomerasas y ligasas. La mayoría de los procesos biocatalíticos son catalizados por hidrolasas (60%), siendo las lipasas las más representativas.

VENTAJAS BIOCATÁLISIS

- ❖ ⇧ regio-, quimio- y enantioselectividad
- ❖ Actividad no restringida a sustratos naturales
- ❖ Biocatalizadores pueden ser inmovilizados, ⇧ actividad y reutilización
- ❖ Las reacciones biocatalizadas son altamente compatibles con el medio ambiente
- ❖ Los biocatalizadores son biodegradables y eficientes

INCONVENIENTES BIOCATÁLISIS

- ❖ Actividad en medios acuosos, en un rango estrecho de pH y Tª
- ❖ Susceptibles de sufrir inhibición por sustrato/producto
- ❖ La necesidad de utilizar un co-sustrato/cofactor

Pueden solucionarse por:

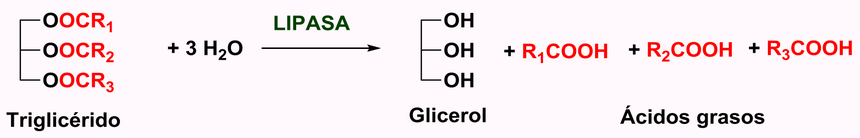
- inmovilización enzimática
- sistemas eficientes de regeneración del cofactor
- desarrollo de nuevos enzimas más estables mediante ingeniería genética

OBJETIVOS

El objetivo principal de esta revisión bibliográfica ha sido estudiar el empleo de lipasas en la preparación de moléculas quirales como intermedios en la síntesis de fármacos, en concreto la lipasa de *Candida rugosa* para la obtención de antiinflamatorios no esteroídicos, también conocidos como los **Profenos** (ácidos 2-arilpropiónicos), y por otro lado, la síntesis de la **Pregabalina**.

LIPASAS

Enzimas más utilizadas en la industria farmacéutica

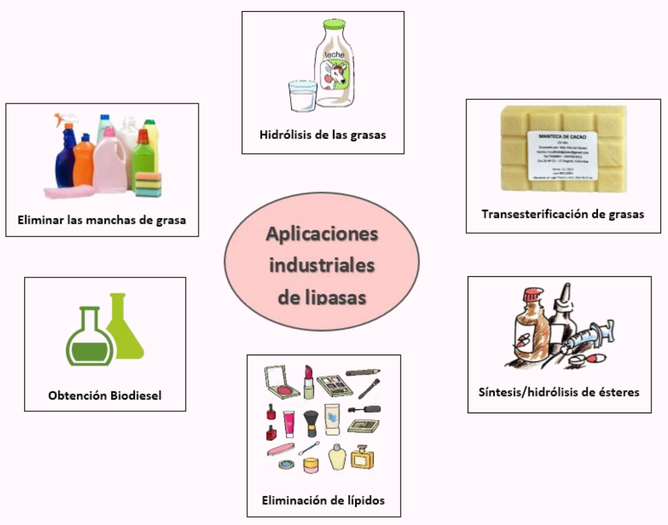


Esquema 1.- Función de las lipasas: la hidrólisis de triglicéridos

En comparación con otros enzimas [1]:

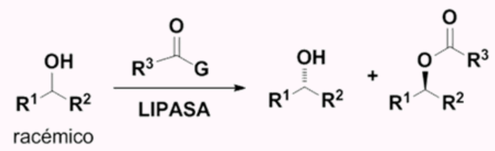
- ❖ Actividad catalítica ⇧ en interfase agua/lípido
- ❖ Activas frente una amplia diversidad de sustratos
- ❖ No requieren cofactores
- ❖ Obtención del producto sin generar casi subproductos y bajo coste

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

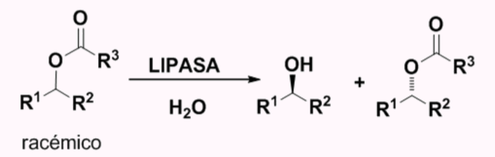


Estrategias de obtención enantioselectiva del eutómero *S* por resolución enzimática:

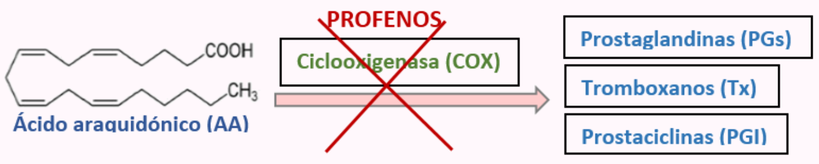
❖ **Síntesis enantioselectiva del éster**:



❖ **Hidrólisis enantioselectiva**:



PROFENOS → Analgésicos, antiinflamatorios y antipiréticos [2]



Esquema 2.- Bloqueo de la biosíntesis de prostaglandinas, tromboxanos y prostaciclinas por parte de los profenos

La molécula está formada por un carbono asimétrico adyacente a un ácido carboxílico.

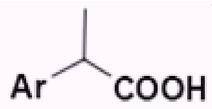
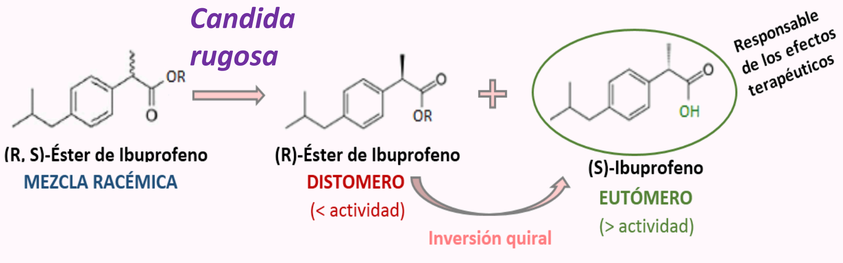
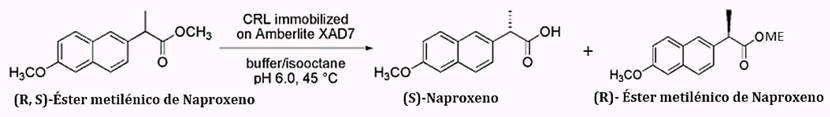


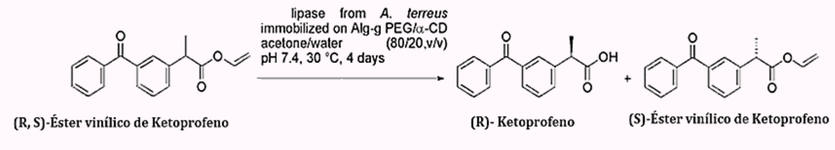
Figura 1.-Ácido 2-arilpropiónico



Esquema 3.- Obtención del (S)-Ibuprofeno por hidrólisis del éster racémico.



Esquema 4.- Obtención del S-Naproxeno por hidrólisis del éster racémico



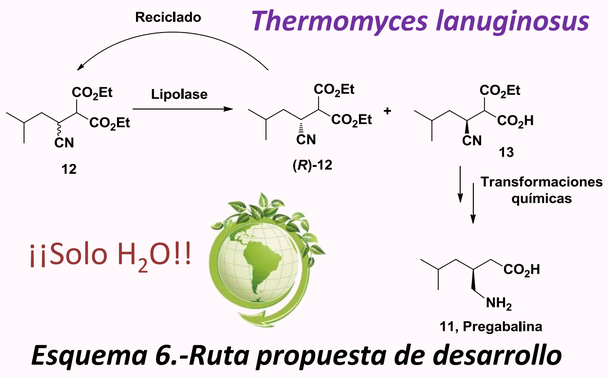
Esquema 5.- Resolución cinética enzimática del éster vinílico

PREGABALINA

Estructura ~ GABA

Se desconoce el mecanismo de su acción. Se une a una subunidad auxiliar de los canales de calcio dependiente del voltaje en el SNC.

Indicado en dolor neuropático, epilepsia y ansiedad [3].



Esquema 6.-Ruta propuesta de desarrollo de Pregabalina con Lipasa

CONCLUSIONES

- ❖ Las lipasas son los biocatalizadores de elección en procesos de resolución cinética de mezclas racémicas a través de la hidrólisis o síntesis estereoselectiva de ésteres.
- ❖ Este hecho queda reflejado en diferentes procesos descritos, tales como el uso de la lipasa de *Candida rugosa* para la obtención de los antiinflamatorios no esteroídicos Ibuprofeno, Naproxeno y Ketoprofeno, o el empleo de la lipasa de *Thermomyces lanuginosus* (Novozymes) en la preparación de intermedios quirales de la síntesis de Pregabalina.
- ❖ La implementación de estrategias biocatalíticas en el desarrollo de fármacos contribuye en el desarrollo de procesos más sostenibles.

BIBLIOGRAFÍA

(1)De Melo Carvalho, A. C. L., de Sousa Fonseca, T., de Mattos, M. C., Ferreira de Oliveira, M. C., Gomes de Lemos, T. L., Molinari, F., Romano, D., Serra, I. (2015). Recent Advances in Lipase-Mediated Preparation of Pharmaceuticals and Their Intermediates.

(2)Arroyo Sánchez, M. (1995) Síntesis de ácidos 2-aril-propiónicos homoquirales mediante esterificación enantioselectiva catalizada por lipasas inmovilizadas. (Tesis doctoral). Madrid: Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid.

(3)European Medicines Agency. (2014) Pregabalin Pfizer.