Nuevas estrategias biocatalíticas para la obtención de moléculas de interés en la Industria Farmacéutica: Diltiazem

Laura Taina González
Facultad de Farmacia
Universidad Complutense de Madrid

Introducción

BIOCATÁLISIS: uso de *biocatalizadores (*enzimas, orgánulos, células enteras…*)* para la transformación de sustratos no naturales para ese biocatalizador.

Máximo rendimiento

surge → Promiscuidad catalítica → De condiciones de reacción / De condiciones de sitio alterado / De condiciones de sustrato

Ventajas biocatalizadores

- Eficiencia, actúan a P y T moderados:
- Costes producción
- Precisión enzimática
- Catalizar extenso abanico de reacciones
- Cumplen principios Química Verde
- Capacidad sobreexpresar enzimas: económicamente viables

INMOVILIZACIÓN: *'Confinamiento físico de una enzima o célula – en una determinada región del espacio – para dar lugar a formas insolubles, de manera que su actividad catalítica se retenga y pueda ser reutilizada.' Conferencia de Ing. enzimática, New Hampshire, 1971.* Resuelve desventajas:

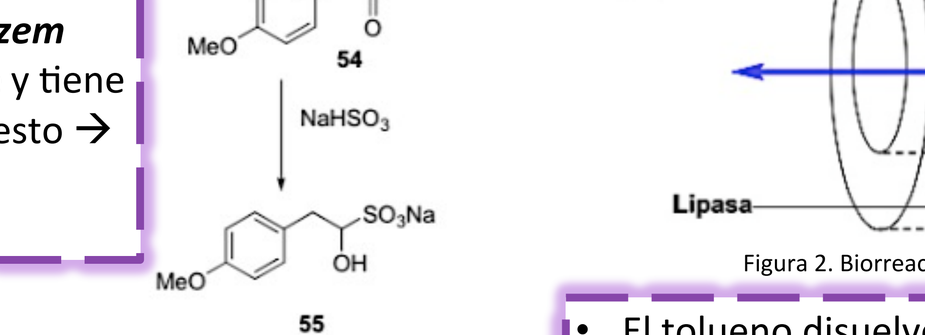
1. **Baja estabilidad** enzimática en condiciones de reacción
2. **Difícil extracción** de las enzimas → difícil reutilización
3. **Baja tolerancia** de las enzimas para trabajar con altas concentraciones de reactivos

Tipos de Inmovilización

- **Retención física**
  - Adsorción
  - Atrapamiento/ Inclusión
- **Inmovilización química**
  - Unión covalente
  - Entrecruzamiento

Objetivos

Dar a conocer nuevas estrategias de síntesis



Metodología

Revisión bibliográfica

Bibliografía: Normas APA

Bases de datos: PubMed, Sci Finder, Bucea, Cisne, Google Académico

Libros

Palabras clave: Biocatálisis, lipasas, Diltiazem, *Serratia marcescens, Rhizomucor miehei,* química verde

Resultados y discusión

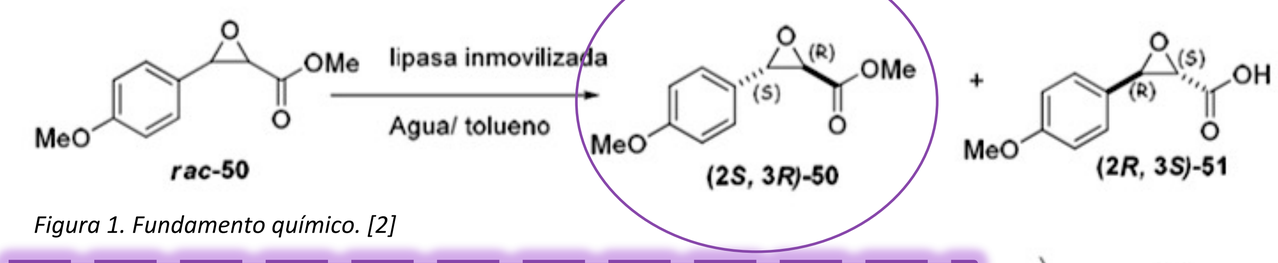
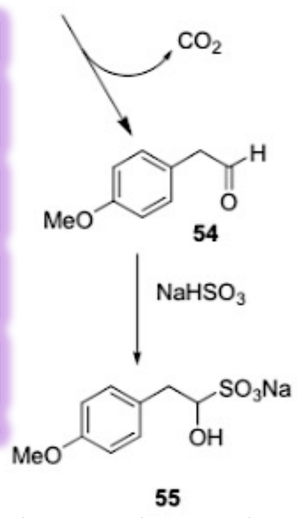


Figura 1. Fundamento químico. [2]

- Es una resolución cinética de una mezcla racémica
- Lipasa → cataliza hidrólisis del enantiómero (2R,3S), conservando el (***2S,3R)*** – ***producto de interés = sintón en posterior reacción de síntesis diltiazem***
- Ácido (R,S) → descarboxila espontáneamente y tiene la capacidad de inhibir la enzima, para evitar esto → + $NaHSO_3$



Hidrólisis, separación y cristalización

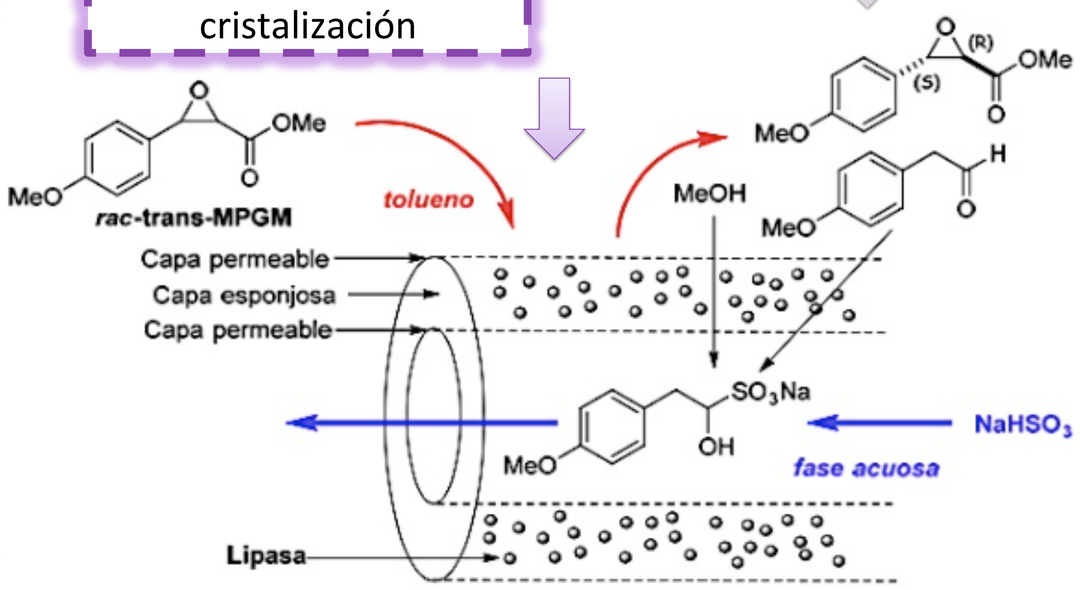
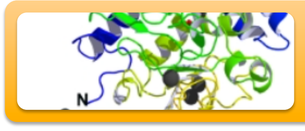


Figura 2. Biorreactor. Alcántara A. R. (2016). *Comunicación personal*

- El tolueno disuelve el sustrato racémico → a membrana
- Hidrólisis en capa esponjosa (aquí está lipasa)
- Producto de interés permanece en fase tolueno → a cristalizador → recogida
- El ácido (solubilidad) → fase acuosa → descarboxilación → aldehído + $NaHCO_3$

Conclusiones

QUÍMICA VERDE: se basa en '*El diseño de productos y procesos químicos que reducen o eliminan el uso y producción de sustancias peligrosas'. Anastas, 1991*
Biocatálisis → cumple con 12 principios



Biocatalizadores biodegradables (entorno + reutilización)

Reacciones muy selectivas (precisión enzimática) → transformaciones más simples

Condiciones de reacción (P y T) moderadas → menor consumo energético

Cantidades catalíticas de biocatalizador + cofactores enzimáticos para regeneración

Excelente economía atómica → Bajo Factor E (relación entre masa de residuo producido y la del producto obtenido)

Bibliografía

1. Hernáiz, M. J. (2012). Biocatálisis aplicada a la síntesis de fármacos (I) Enzimas hidrolíticas. Monografías de la Real Academia Nacional de Farmacia.
2. Alcántara, A. R., Sánchez Montero, J.M. (2009). Utilización de hidrolasas en la preparación de fármacos e intermedios homoquirales. *Monografías de la Real Academia de Farmacia, 76* (2), 259-305.
3. Faber, K. (Sexta edición). (2011). Biotransformations in Organic Chemestry. A textbook. Berlin. Germany. Ed. Springer. [356-363]
4. Liese A., Seelbach, K., Wandrey, C. (Sencond, Completely Revised and Extended edition). (2006) *Industrial Biotransformations.* Weinheim, Germany. Ed. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA
5. Rodrigues, R.C., Fernandez-Lafuente, R. (2010). Review. Lipase from *Rhizomucor miehei* as an industrial biocatalyst in chemical process. *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic. 64,* 1-22
6. Iborra Pastor, J.L. (2007). La Esperanza de la Química Verde. Lección Inaugural Curso Académico 2007-2008, Universidad de Murcia, Murcia.