



ESTUDIOS DE BIOEPIMERIZACIÓN DE AGENTES ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS.

Herminia I. Pérez, Héctor Luna, Norberto Manjarrez, Aída Solís, Marlen Martínez, Omar E. Valencia, Ricardo Liévano.

Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco. Calz. Del Hueso 1100, Col. Villa Quietud, México, D.F., CP 04960. Fax: 54837237; e-mail: hperez@correo.xoc.uam.mx.

Palabras clave: *Desracemización, biocatálisis, Nocardia corallina, AINES.*

Introducción. Los procesos de biotransformación han sido empleados desde hace varios cientos de años. A la fecha, se observan sus beneficios en distintos sectores de la industria, siendo la farmacéutica y la de alimentos donde hay una mayor aplicación.¹

Los agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINES) constituyen un grupo de medicamentos que se encuentran entre los de mayor oferta por parte de la industria farmacéutica y con un patrón de prescripción muy frecuente por los profesionales de salud.

Los AINES inhiben la biosíntesis de las prostaglandinas. La inhibición de la vía ciclooxigenasa ha sido la explicación aceptada para las propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas de los AINES. Siendo el más activo el enantiómero (S).

Dado nuestro interés en las epimerizaciones microbiológicas catalizadas por *Nocardia corallina*, con células en reposo,² se estudiaron los siguientes AINES racémicos: Ibuprofen, Ketorolaco y Naproxen.

Metodología. Para llevar a cabo las biotransformaciones de los AINES con células de *Nocardia corallina*, se realizaron las siguientes etapas:

A) Activación y Crecimiento.

La bacteria *Nocardia corallina* B-276 se activó a 30°C por 72-96 horas en placas de agar.

B) Precultivos líquidos

La incubación de los cultivos líquidos fue realizada en un agitador orbital a 150 rpm a 28-30°C, por 48 hrs.

C) Obtención de Biomasa

Las células se separaron del medio de cultivo por centrifugación, se decantó el medio y las células se lavaron dos veces con solución amortiguadora de fosfatos 0.1M a pH 7.0, centrifugando en cada ocasión.

D) Biotransformaciones

Se pesan las células húmedas y se activan con la solución amortiguadora por 30 minutos, a 30°C, 150 rpm, la relación sustrato- células en peso húmedo depende del sustrato (Ibuprofen, Ketorolaco y Naproxen).

E) Análisis y Caracterización

Análisis por CLAR para la determinación de los e.e. con una columna Chiralcel OJ-H a 220 nm, (Ibuprofen); columna Chiralcel OJ-H a 325 nm, (Ketorolaco) y con una columna Chiralcel OD a 270 nm, (Naproxen).

La caracterización se realizó por: IR, RMN ¹H, RMN ¹³C.

Resultados y discusión. Para el *rac*-Ibuprofen, utilizando una relación sustrato:células (1:200) y después de 24 h de biotransformación, se obtuvo una relación de enantiómeros: 85/15 de *R/S*. Es decir se presenta una epimerización, incrementándose en éste caso el enantiómero (*R*). Para confirmar la estereoinversión, se utilizó sólo el enantiómero (*S*) del Ibuprofen para biotransformar. A las 48h, se observó una relación 57/43 (*R/S*) y a las 72h, se alcanzó una relación de 71/29 (*R/S*), es decir se demuestra la epimerización del centro quiral.

El *rac*-Ketorolaco a las 24h, con la mejor relación sustrato:células (1:50), se presentó una muy baja epimerización, 54/46, hacia el enantiómero que tiene el mayor tiempo de retención por CLAR (16.33min). No se observó un incremento, aún después de 120h de biotransformación.

Para el *rac*-Naproxen, luego de 72h de biotransformación con una relación 1:200, sólo se obtuvo una muy pequeña variación en la relación de enantiómeros, 55/45. Aquí también el enantiómero (*R*) es el que se incrementa. Por lo anterior, nos encontramos ante una epimerización que es estereoselectiva, pero sensible al sustrato.

Conclusiones. Al realizar las biotransformaciones de los AINES seleccionados, se presentó la epimerización con el enriquecimiento del enantiómero *R*(-). Si bien estos compuestos se agrupan como parte de la familia del ác. 2-aril propiónico, las diferencias estructurales en el C-2, evidentemente limitan la biocatálisis. Recientemente se han informado nuevas aplicaciones terapéuticas para los enantiómeros (*R*) de varios AINES, p. ej. Ibuprofen, lo que nos permite visualizar una potencial aplicación de esta metodología. Luego de revisar la literatura, consideramos que éste es el primer reporte de una epimerización biocatalizada por *Nocardia corallina* B-276.

Agradecimiento: Al CONACyT por el apoyo al Proyecto de Investigación 90846.

Bibliografía.

1. Straathof, A.J.J., Panke, S., Schmid, A. (2002). The production of fine chemicals by biotransformation. *Curr. Opin. Biotech.*, 13 (6): 548-556.
2. Cirino, P.C., Sun, L. (2008). Advancing biocatalysis through enzyme, cellular, and platform engineering. *Biotechnol. Prog.* 24 (3):515-519.