

Heparina de bajo peso molecular

A pesar de la explosiva aparición de nuevas drogas de síntesis y/o ingeniería genética, es curioso observar que cuando se enfrentan problemas relacionados con hipercoagulabilidad, los tratamientos farmacológicos utilizan, por lo general, dos drogas que podrían clasificarse como “antiguas”: ácido acetil salicílico y heparina. Esta última, la heparina, sigue siendo la única en uso corriente para tratar y prevenir trombosis..

La heparina fue, y sigue siendo en la práctica, la que se utiliza en tratamientos de casos de hipercoagulabilidad de la sangre, evitando así la obstrucción de los vasos sanguíneos. Cabe mencionar que el uso excesivo de esta droga puede producir hemorragias que ponen en peligro la vida del paciente tratado.

Una particularidad de la heparina es que en un comienzo se la utilizó sin que se conociese con precisión su modo de acción y su estructura. Recién a mediados de los años 70 se empieza a tener un panorama más completo sobre sus características biológicas y químicas. Un hallazgo importante fue el confirmar la heterogeneidad del material que se estaba usando. Se vio que era un polímero polidisperso donde se encontraban moléculas que iban desde 1.500 a 30.000 Da. Se pudo comprobar que no todas las moléculas tenían las mismas propiedades biológicas; estas dependían, entre otras cosas, de su tamaño. Se pensó, entonces, que era posible modular la actividad seleccionando fracciones con distinto peso molecular. Esto dio origen a la aparición de las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) (1).



MÉTODOS DE OBTENCIÓN DE HBPM

En un principio estas fracciones de bajo peso molecular se obtuvieron por métodos físicos como precipitación fraccionada, cromatografía en gel y similares a escala de mesada, obteniéndose el peso molecular y las potencias deseadas

así como la secuencias características de la heparina, pero tales métodos son raramente utilizados en la escala requerida para la preparación comercial de las HBPM. Por tal motivo se han desarrollado una serie de métodos de depolimerización de heparina de calidad inyectable que permiten obtener diferentes HBPM a gran escala.

Habitualmente, estos métodos proporcionan productos de estructura general similar a las HBPM obtenidas por fraccionamiento pero con modificaciones estructurales que resultan del método de depolimerización utilizado (2) (3).

Los métodos de depolimerización utilizados son básicamente cuatro tipos distintos, a saber:

a) Fragmentación Radicalaria vía generación de radicales libres oxigenados, siendo estos fundamentalmente $\cdot\text{OH}$. Bajo determinadas condiciones cuidadosamente controladas, heparinas y otros glicosaminoglicanos pueden ser fragmentados por la generación in-situ de radicales libres oxigenados generados por la descomposición de reactivos tal como H_2O_2 (4) (5) (6) (7) y la irradiación de soluciones acuosas de heparina con radiación γ ionizante (7) (8). A este tipo de método se le debe la obtención de la Parnaparine (Oparin) y Ardeparine (Wyeth-Ayerst). Parnaparine es obtenida por un método basado en la descomposición radicalaria de H_2O_2 con empleo de Cu^{++} como catalizador.

b) Degradación Deaminativa, en este caso la heparina es sometida a la acción del ácido nitroso u otro agente nitrosante tal como el inestable nitrito de isoamil. Así, la heparina sufre nitrosación sobre el N sulfamílico y la N-nitrosulfamida resultante de inmediato pierde N_2 y libera sulfato inorgánico, generando un carbocatión en el C2 del resto glucosamínico. Una subsiguiente contracción de anillo e hidrólisis del enlace glicosídico adyacente rinde por fin la heparina de bajo peso molecular deseada (2) (3). Originalmente así fue producida Nadroparine (Instituto Choay, ahora Sanofi-Winthrop) (9) (10) (11) y Dalteparine (Kabi AB, hoy Pharmacia Upjohn) (12) (13).

Syntex S.A..



c) β - Eliminación química: este proceso comprende la formación del bencil ester de heparina (14) y posterior tratamiento con bases y calefacción (15). La ruptura sucede específicamente en el residuo urónico sin preferencia por la presencia o no de un grupo 2-O-Sulfato, de esta forma a través de un apropiado control de esta delicada reacción rinde Enoxaparine (Rhone Poulenc, hoy Aventis).

d) β - Eliminación: este método utiliza un complejo enzimático, la heparinliasa o heparinasa, para depolimerizar heparina (3) (16). En este caso el clivaje del enlace glicosídico tiene lugar sólo sobre en residuo idurónico 2-O-Sulfato. Finalmente la depolimerización termina por inactivación del enzima. El método es usado para la preparación de Tinzaparine (Novo/Leo/Dupont).

HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR SYNTEX

Syntex elabora HBPM desde 2001 para el exigente mercado japonés, a través un método propio protegido bajo patentes de extensión mundial (US Patent 4977250, Europ. Patent 268885, Patente Arg. 243540 y extensiones).

Bajo estrictos controles, dicho método permite obtener una cuidadosa depolimerización por fragmentación radicalaria, conservando así su microestructura.

En el 2008 la planta de Syntex S.A fue inspeccionada y aprobada por la Autoridad Sanitaria Japonesa (PMDA), lográndose así el registro de nuestro principio activo en productos inyectables de uso humano comercializados actualmente por empresas Japonesas.

Se realizaron estudios en instituciones de prestigio internacional que demostraron que la heparina de bajo peso molecular de Syntex S.A es un efectivo agente antitrombótico, de bajo riesgo hemorrágico respecto de la heparina nativa inyectable.

También es interesante mencionar que durante el proceso de elaboración de la heparina nativa inyectable, materia prima necesaria para la elaboración de HBPM, Syntex S.A utiliza métodos validados en prestigiosas instituciones internacionales, para la inactivación y eliminación de virus comunes y priones, usualmente conocidos como virus lentos (Report number 192/01/5293/01, Institut Pasteur, Texcell, Paris, France (2000) and Exp. N° 910287, RBM, Istituto Di Ricerche Biomediche "antoine Marxer", Ivrea, Italy (1993)).

Referencias:

1. David A Lane and Ulf Lindahl. Heparin, Chemical and biological properties clinica applications. Edward Arnold (1989). ISBN: 0-7131-4533-1
2. J. P Duclos. L' Héparine, fabrication, structure, propriétés, analyses. Masson (1984) ISBN : 2-225-80156-8
3. Lindhardt, R ; Gunay, N. S.: Sem. Thromb. Hemost (1999), 25 (3), 5 – 16.
4. Fussi, F. U.S Patent 4281108 (1981)
5. Díaz, V. Patente Argentina 243540 (1993)
6. Mascellani, G; Bianchini, P; World Patent 86/06729 (1986)
7. Fussi, F ; Europ. Patent GB2002406B (1982)
8. De Ambrosi, L. Et al, US Patent 4987222 (1991)
9. Lormeau, J.C et al W.O Patent 82/03627 (1982)
10. Lormeau, J.C et al Europ Patent 181252 (1985)
11. Lormeau, J.C et al. US Patent 4500519 (1985)
12. Lindahl, U et al, US Patent 4303651 (1981)
13. Lindahl, U et al, US Patent 4496550 (1985)
14. Mardiguan, JS Europ Patent 4440926 (1984)
15. Mardiguan, JS Europ Patent 0040144 (1984)
16. Langer, RS et al, US Patent 4396762 (1983)

SYNTEX S.A.
Luis de Sarro 501, Luis Guillón
Pcia. Bs. As. - Argentina
Tel.: 54 11 4290-0402/0609
www.syntexar.com