

RESUMO APRESENTAÇÃO ORAL PADRÃO - CENTRO DE CIÊNCIAS DE
SAÚDE (CCS)/FARMÁCIA

**CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA, ESTRUTURAL E DE ATIVIDADE
ANTICOAGULANTE DE HEPARINA BOVINA DE BAIXA MASSA
MOLECULAR OBTIDA POR BETA-ELIMINAÇÃO ALCALINA**

Israel De Albuquerque Rodrigues (israelnomundo@gmail.com)

Gustavo Batista Da Silva (gusbatista786@gmail.com)

Rodrigo Alves De Sales (rodrigosalasras@gmail.com)

Francisco Felipe Bezerra (felipebezerra_ipu@hotmail.com)

Eduardo Prata Vilanova (evilanova@hucff.ufrj.br)

Ana Maria Freire Tovar (Tovara@gmail.com)

Rodrigo Felipe Cano (rfcano@cetiqt.senai.br)

Paulo Antônio De Souza Mourão (pmourao@hucff.ufrj.br)

Introdução

A heparina é um medicamento centenário com efeito anticoagulante comumente empregado na prática médica. Essas macromoléculas são polissacarídeos sulfatados pertencentes à família dos glicosaminoglicanos, obtidos a partir do processamento de tecido animal. As preparações farmacêuticas comerciais atuais são extraídas da mucosa intestinal bovina e porcina. As características estruturais e homeostáticas de ambas heparinas são distintas e, por isso, elas são consideradas medicamentos distintos. Desde

a sua introdução em 1930s, a primeira geração desse medicamento anticoagulante foram as heparinas não fracionadas (UFH), caracterizadas por cadeias polissacarídicas de tamanho de 12-15 kDa (OLIVEIRA et al., 2015).

Estudos posteriores elucidaram a base molecular do mecanismo da cascata de coagulação, resultando no surgimento de um medicamento anticoagulante com mecanismo de ação mais específico que o UFH: as heparinas de baixa massa molecular (LMWH). As LMWHs são obtidas a partir do fracionamento de UFH por métodos físicos, químicos, enzimáticos ou mistos, em preparações farmacêuticas com massa molecular entre 3 e 8 kDa. O grupo de LMWHs disponíveis comercialmente é extenso e cada uma delas é produzida por um processo de despolimerização de UFH distinto, como β eliminação por via química ou enzimática, clivagem oxidativa ou deaminativa, etc. Como consequência, cada LMWH apresenta propriedades físico-químicas e atividade anticoagulante únicas e, portanto, as diferentes LMWHs não são necessariamente intercambiáveis para uma indicação específica (LINHARDT et al., 1999).

Nesse sentido, o presente estudo teve por objetivo produzir LMWH de UFH bovina pela via de β eliminação alcalina e comparar o produto gerado com o medicamento referência (Clexane) por métodos farmacopeicos específicos (HPLC-SEC, anti-FXa/FIIa e RMN).

Materiais e Métodos

A caracterização estrutural, físico-química e biológica foi conduzida de acordo com OLIVEIRA et al. (2015).

Resultados e discussão

A LMWH bovina apresentou distribuição de massa molecular dentro das especificações farmacopeicas ($4,2 \pm 0,1$ kDa) e semelhante ao Clexane ($4,6 \pm 0,2$ kDa). No entanto, nota-se que a população de cadeias >8000 Da foi inferior e a <2000 Da superior que a do Clexane, ambos na faixa de ± 20 -30%. Em termos de atividade anticoagulante, a potência de LMWH bovina foi cerca de 50 e 65% da atividade do Clexane para os ensaios IIa e Xa, respectivamente.

Essa diferença de atividade biológica ocorreu em função das distintas características estruturais entre as preparações em questão. Segundo análises de ^1H -RMN, LMWH bovina e o Clexane apresentaram sinais coincidentes na região do αU4 , AnA1, AnM1 e αU1 , que são característicos da insaturação do

ácido idurônico resultante do processo de despolimerização das cadeias. No entanto, observou-se uma distinção na intensidade dos sinais A1, C1, I1, I5, indicando que a composição dissacarídica (maior teor de ácido glucurônico ligado a N-acetil glucosamina) e o padrão de sulfatação da heparina bovina (maior teor de ácido idurônico 2 sulfatado ligado a uma glucosamina N sulfatada) foi conservada em seus derivados de baixa massa molecular.

Conclusão

Em suma, os resultados parciais demonstraram que LMWH bovina e LMWH suína são preparações farmacêuticas distintas em termos de estrutura química e de atividade anticoagulante. Os próximos passos desse estudo é investigar as diferenças farmacodinâmicas e farmacocinéticas em modelo animal.

Referência Bibliográfica

Oliveira, S. M. C. G. et al. Structural and functional analyses of biosimilar enoxaparins available in Brazil. *Thrombosis and Haemostasis*, 2015. v. 113, n. 1, p. 53-65.

Linhardt, R. J. et al. Production and Chemical Processing of Low Molecular Weight Heparins. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 1999. v. 25, n. 3, p. 1–16.