



Composición de polisacáridos semisintéticos de uso terapéutico

Eduardo E. Lopez, Ricardo Dománico, Marta Calatayud

INTRODUCCIÓN

El desarrollo de productos semisintéticos de uso terapéutico requiere como condición fundamental el conocimiento de la composición química de los compuestos naturales de partida, para seleccionar los más adecuados según su origen, estructura química y respectivas propiedades.

De modo similar es preciso efectuar el seguimiento de las variaciones de composición química que se obtienen por semisíntesis. En este caso se estudiaron polímeros de uso terapéutico a base de polisacáridos naturales del tipo de los glicosaminoglicanos (mucopolisacáridos) como el **condroitin sulfato**, efectivo en el tratamiento de patologías articulares degenerativas.

Los glicosaminoglicanos, presentes en los tejidos de animales vertebrados, poseen una estructura polimérica lineal compuesta por unidades de disacárido a base de hexosamina y ácido hexurónico, excepto el queratan sulfato conformado por glucosamina y galactosa. Existen cinco tipos de glicosaminoglicanos naturales: condroitin sulfatos, queratan sulfatos, dermatan sulfatos, ácido hialurónico, heparina y heparan sulfato.

Otros importantes mucopolisacáridos naturales como la **heparina** tienen probados efectos anticoagulantes. A partir de modificaciones introducidas sobre heparinoides por semisíntesis es posible potenciar la acción antitrombótica por sobre el riesgo hemorrágico.

Con el objetivo inicial de seguir, interpretar y **cuantificar** las estructuras químicas originales de polisacáridos de diferente procedencia, y evaluar las variaciones introducidas por síntesis, se adecuaron métodos de Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13 (¹³C NMR) para obtener **información cuantitativa de los carbonos de interés** en las complejas unidades monoméricas de este tipo de polímeros.

EXPERIMENTAL

Materiales y Método

Cuarenta muestras incluyendo:

- polisacáridos de referencia, como Heparina USP.
- polisacáridos de diferente origen natural.
- Polisacáridos con diversas modificaciones semisintéticas de estructura química.

Se registraron los espectros ¹³C NMR de soluciones acuosas de las muestras en un equipo Bruker CPX200, a 50 MHz para carbono 13.

En cada caso se adecuaron las condiciones experimentales para la obtención de resultados cuantitativos para los carbonos de interés.

RESULTADOS

Se presentan (Fig. 1) espectros comparativos de condroitin sulfatos originales, de una fracción depolimerizada de **condroitin sulfato** y de un dermatan sulfato. La Tabla 1 indica los resultados porcentuales (no se incluyen todos los componentes) obtenidos sobre condroitin sulfatos de tres procedencias distintas, respecto a los siguientes disacáridos:

Di OS: conteniendo estructuras oxígeno sulfatadas

Di 4S: con sulfatación sobre el carbono 4

Di 6S: con sulfatación sobre el carbono 6

La Fig. 2 corresponde al espectro de una fracción depolimerizada de **heparina** modificada por semisíntesis, con integración de áreas de los carbonos de interés para su cuantificación.

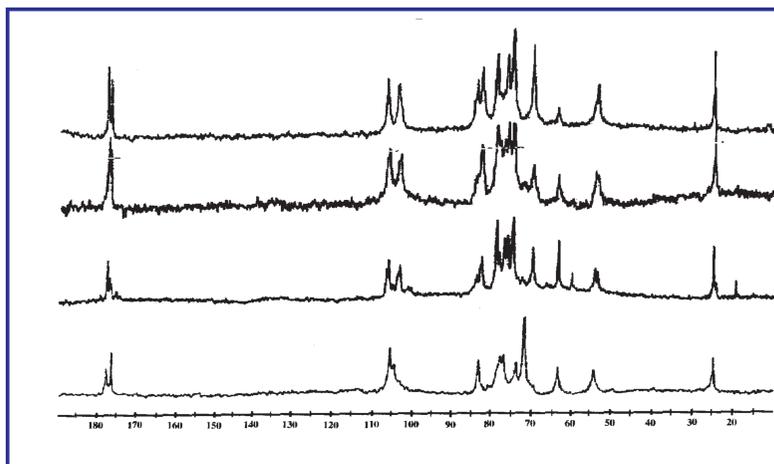


Figura 1: espectros ¹³C NMR (de arriba hacia abajo) de: condroitin 6-sulfato, condroitin-4-sulfato, fracción de condroitin-4-sulfato de bajo peso molecular y dermatan sulfato.

TABLA 1

Origen disacáridos	% Componentes		
	Di OS	Di 4S	Di 6S
Condroitin 4-sulfato (tráquea bovina)	4	55	37
Condroitin 6-sulfato (cartílago de ovino)	0	32	68
Condroitin 4-sulfato (origen bovino)	4	54	34

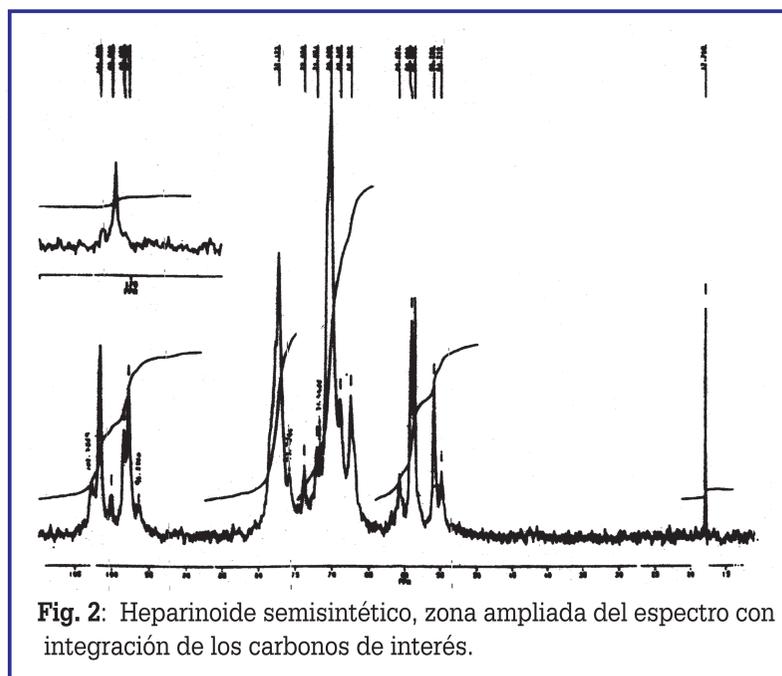


Fig. 2: Heparinoide semisintético, zona ampliada del espectro con integración de los carbonos de interés.

DISCUSION

De acuerdo con los resultados del presente trabajo se determinó la composición de diversas fracciones de glicosaminoglicanos naturales, como las de condroitin sulfatos, por medio de la cuantificación de los grupos funcionales esenciales para la selección.

Además se superó el problema inicial, de interferencia mutua de los grupos alcohólicos presentes en los polisacáridos, para la cuantificación de la estructura química protonada.

Por medio de estos estudios cuantitativos de microestructura carbonada, correspondiente a productos de partida y fracciones modificadas por semisíntesis, se colaboró en el ajuste y mejora de las condiciones experimentales para lograr la selección y seguimiento desde la estructura química original de los polímeros hasta los productos semisintéticos finales, con las propiedades terapéuticas pretendidas.