NITROZAREA PREPARATELOR ANTIDIABETICE ŞI ELABORAREA METODELOR DE INHIBIŢIE ÎN FORMAREA N-NITROZAMINELOR

Marina MUŞTUC, Facultatea Chimie şi Tehnologie Chimică

The nitrosation process of metformin hydrochloride according to pH was investigated, and it was found that the rate of the nitrosation reaction is dependent on he pH of the environment. Also, the influence of (+) Cathechin on the nitrosation process was studied and it was observed that with increasing antioxidant concentration, the concentration of nitrite ions in the system decreases.

The antioxidant activity of (+) Cathechin was determined by DPPH. According to the DPPH method, the amount of (+) Cathechin needed to lower the initial DPPH concentration by 50% was determined, equal to 0.016 M, calculated as PAR=62.5%.*

Scopul prezentei lucrări constă în studierea procesului de nitrozare a Metforminei sub acţiunea ionilor de nitrit şi elaborarea metodelor de inhibiţie cu utilizarea (+) Catehinei în formarea N-nitrozaminelor.

Ca substrat de nitrozare s-a utilizat Metformina – antidiabetic, care are efect de scădere a glicemiei numai la pacienţii cu diabet zaharat de tip II (non-insulino-dependent) nu şi la persoane cu metabolism normal.

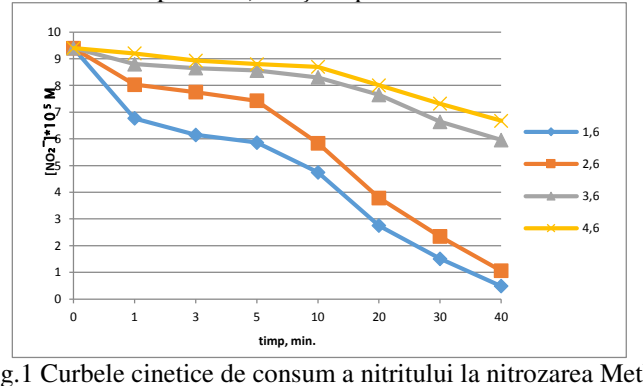


Fig.1 Curbele cinetice de consum a nitritului la nitrozarea MetF în funcţie de pH-uri: $[NO_2^-]=1*10^{-4}$ M, $[MetF]=1*10^{-3}$ M.

Studiul experimental al procesului de nitrozare a Metforminei a fost efectuat în funcţie de variaţia mediului de reacţie (pH-ul). Rezul-

tatele obținute experimental sunt exprimate prin curbe cinetice de consum și diagrame de consum (în %) a ionilor nitriți (Fig.1).

S-a studiat procesul de nitrozare a Metforminei cu ion nitrit şi s-a determinat consumul ionului nitrit în funcție de pH-ul mediului, astfel s-a constatat că în rezultatul procesului de nitrozare a Metformineiei cu ion-nitrit se observă că odată cu micşorarea pH-ului viteza de consum a ionului NO_2^- crește (Fig.2). Nitrozarea este maximă la pH=1.6, astfel se constată că agentul de nitrozare este cationul de nitrozoniu H_2ONO^+, care se formează în medii puternic acide.

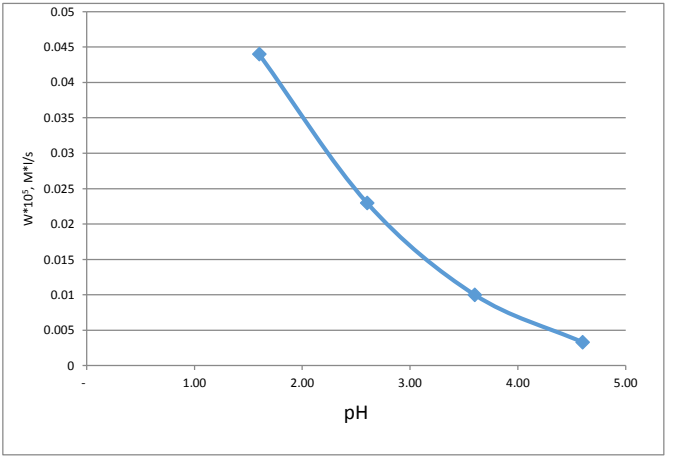


Fig.2 Dependența vitezei reacției de nitrozare a Metforminei cu NO_2^- în funcție de pH, [MetF]=$1*10^{-3}$ M, [NO_2^-]=$1*10^{-4}$ M

S-a determinat concentrația la echilibru a ionilor de NO_2^- şi % NO_2^- consumați la nitrozarea Metforminei, și s-a constatat că în procesul de nitrozare a Metforminei cu nitrit-ion odată cu mărirea pH-ului sistemului se micşorează consumul de ion-nitrit și crește cantitarea de NO_2^- rămasă, ceea ce demonstrează că nitrozarea metforminei are loc cu o viteză mai mare la o concentrație a [H^+] mai înaltă. S-a determinat concentrația la echilibru a ionilor de NO_2^- şi % NO_2^- consumați la nitrozarea Metforminei, și s-a constatat că în procesul de nitrozare a Metforminei cu nitrit-ion odată cu mărirea pH-ului sistemului se micşorează consumul de ion-nitrit și crește cantitarea de NO_2^- rămasă, ceea ce demonstrează că nitrozarea metforminei are loc cu o viteză mai mare la o concentrație a [H^+] mai înaltă(Fig.3).

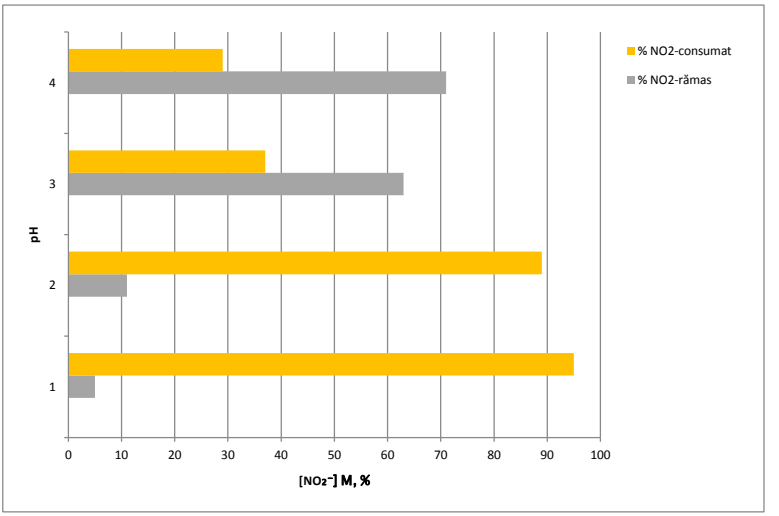
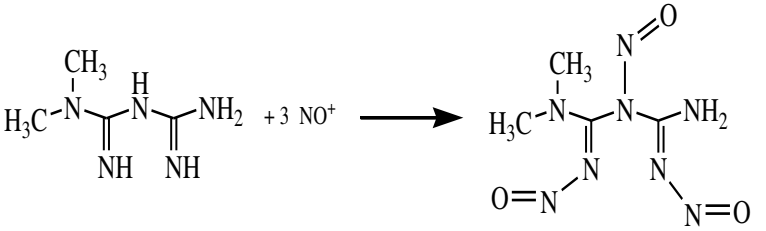


Fig.3 Consumul și cantitatea rămasă de NO_2^- în % în dependență de pH

De asemenea, conform rezultatelor experimentale s-a stabilit mecanismul procesului de nitrozare a Metforminei:



Formarea N-nitrozaminelor poate fi redusă, minimalizată sau complet împiedicată de prezența antioxidanților. În realizarea scopului am utilizat (+)- Catehina, care se găsește într-o cantitate sporită în frunzele de ceai. Cantități mai mici de catechine se găsesc în vinul roșu, ciocolată, fructe de pădure și mere. În rezultatul acestui studiu s-a determinat cum decurge procesul de inhibiție a reacției de nitrozare, astfel se observă că cu cât concentrația (+)- Catehinei este mai mare cu atît se reduce cantitatea de N-nitrozamină format și se micșorează $[NO_2^-]$ la echilibru (Fig.4).

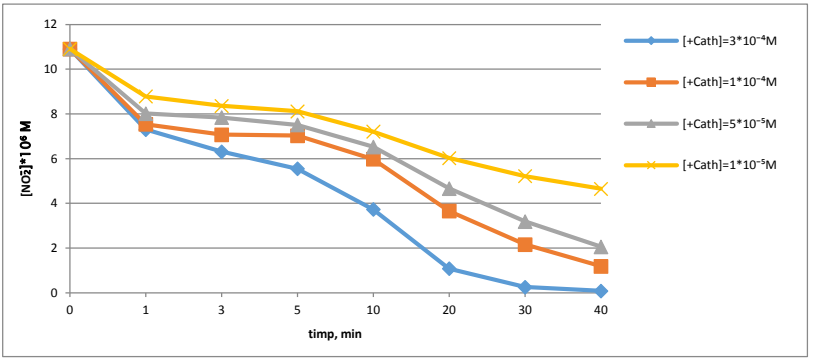
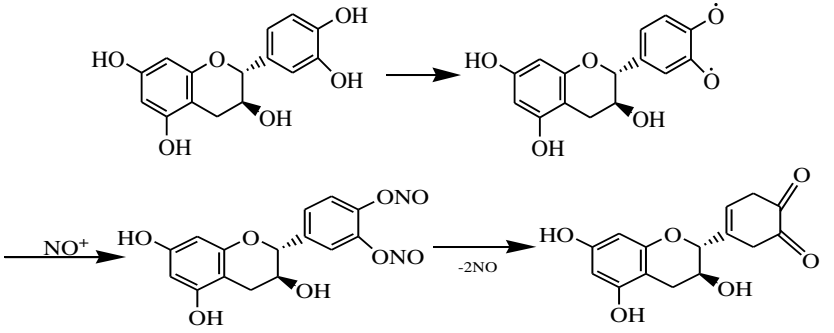


Fig.4. Curbele cinetice de consum a ionilor nitriți la nitrozarea Metforminei cu NO_2^- în funcție de [(+)Cath]: pH=2,6, [MetF]=1*10^{-3} M, [NO_2^-]=1*10^{-4} M

În rezultatul acestui studiu s-a determinat viteza de inhibiție a N-nitrozaminei și s-a constatat că odată cu creșterea concentrației (+)-Catehinei viteza de inhibiție a nitriților crește,astfel se reduce formarea N-nitrozocompușilor, iar concentrația ionilor-nitrit scade odată cu creșterea concentrației de antioxidant.

De asemenea, conform rezultatelor experimentale s-a stabilit mecanismul procesului de inhibiție a agentului de nitrozare:



S-a determinat activitatea de scindare radicalică prin folosirea radicalului stabil de 2,2-diphenil-2-picrilhidrazil (DPPH*). Când radicalul DPPH* reacționează cu (+) Catehina, care este un antioxidant, concentrația lui se micșorează, ceea ce produce o decolorare a soluției (de la violet la galben).

Activitatea antioxidantă reprezintă cantitatea de antioxidant necesară pentru diminuarea concentrației inițiale de DDPH* cu 50%, care este egală cu 0,016 M.

S-a calculat și $1/EC_{50}$, numită putere antiradicalică (PAR), egală cu PAR=1/0,016=62,5%. Cu cât PAR este mai mare, cu atît antioxidantul este mai eficient.

Bibliografie:

1. GONȚA, M. Transformarea nitraţilor, nitriţilor, formarea N-nitrozaminelor şi utilizarea inhibitorilor în procese redox, Chişinău, 2008, p. 3-6
2. DUCA, G., GONȚA, M. Controlul chimic al mediului. Chişinău: CEP USM, 2007, p. 234.
3. БАРАБОЙ, В. А. Катехины чайного растения: структура, активность, применение, біотехнологія, т. 1, №3, 2008.
4. Pagina Metformină Generics – PROSPECT: Informații pentru utilizator, pe site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale.

Recomandat:
Maria GONȚA, dr. hab., prof. univ.