РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ ИНГИБИРОВАНИЯ ПРОЦЕССА ОБРАЗОВАНИЯ N-НИТРОЗАМИНОВ ПРИ НИТРОЗИРОВАНИИ АМПИЦИЛЛИНА

Анастасия МАЙСТРЕНКО

In this work has been studied the nitrosation process of Ampicillin drug at different physicochemical parameters. From obtained results was found that Ampicillin's nitrosating agent is NO^+ ion, which is formed at very low pH. In order to inhibit the nitrosation process of Ampicillin, the catechins have been employed, showing a maximum inhibition at [Cat.] = 1,41 x 10^{-6} M.

Тема исследования состояла в изучении процесса нитрозирования антибиотиков (ампициллина) нитрит-ионом и разработке методов ингибирования данного процесса посредством природных антиоксидантов. **Цель** – изучение процесса нитрозирования ампициллина в зависимости от pH среды и исходной концентрации субстрата, а также метода ингибирования данного процесса с использованием природных антиоксидантов (катехинов).

В качестве субстрата нитрозирования был использован ампициллин – полусинтетический бета-лактамный антибиотик из группы пенициллинов широкого спектра действия, активный в отношении многих грамм-положительных и грамм-отрицательных микроорганизмов и аэробных неспорообразующих бактерий.

Экспериментальное изучение процесса нитрозирования ампициллина осуществлялось по расходу нитрит-иона и по расходу ампициллина в зависимости от pH среды и начальной концентрации антибиотика. Полученные результаты представлены кинетическими кривыми расхода исходного компонента (Рис.1, 2).

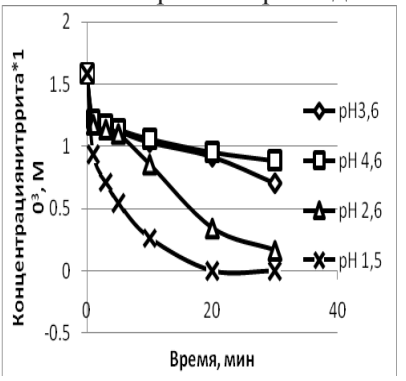


Рис.1.Кинетические кривые расхода NO_2^- при нитрозировании ампициллина, $[NO_2^-]_0 = 1*10^{-3}$ М, $[Amp.]_0 = 1*10^{-3}$ М

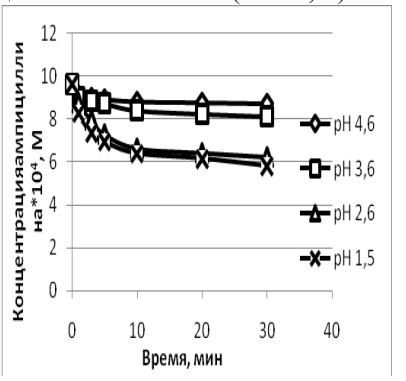


Рис.2. Кинетические кривые расхода ампициллина при нитрозировании нитрит-ионом в зависимости от pH, $[Amp.]_0 = 1*10^{-4}$ М, $[NaNO2]_0 = 1*10^{-3}$

Был изучен процесс нитрозирования ампициллина нитрит-ионом и определено, что с понижением значения pH среды, то есть с повышением кислотности, расход нитрит-иона и ампициллина увеличивается. Таким образом, можно говорить о том, что нитрозирование ампициллина происходит тем сильнее, чем кислее среда, в данном случае – при pH 1,5. Это объясняется тем, что образование катиона нитрозония NO^+ из нитрозирующих агентов происходит в сильнокислой среде.

Был также изучен процесс нитрозирования в зависимости от начальной концентрации ампициллина. Полученные результаты представлены кинетическими кривыми расхода ампициллина и графиком зависимости скорости расхода антибиотика от его начальной концентрации в системе, из чего видно, что скорость нитрозирования ампициллина тем выше, чем больше его начальная концентрация. (Рис.3, 4)

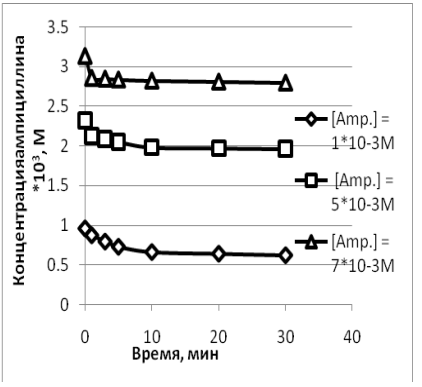


Рис.3. Зависимость концентрации ампициллина от времени нитрозирования при pH 2,6 и различных начальных содержаниях антибиотика в системе, $[NaNO_2]_0 = 1*10^{-3}$ М

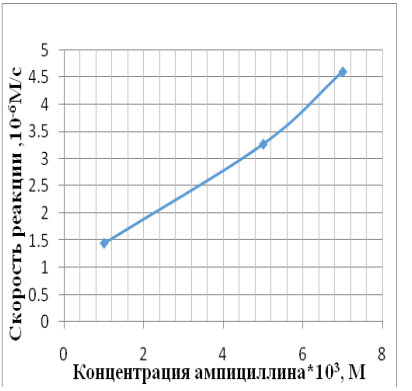


Рис. 4. Зависимость скорости расхода ампициллина при нитрозировании от начальной концентрации ампициллина, pH 2,6

Нитрозирование ампициллина может происходить тремя разными путями (по первичной, вторичной и третичной аминогруппам). Наиболее вероятно нитрозирование по вторичной аминогруппе, происходящее следующим образом:

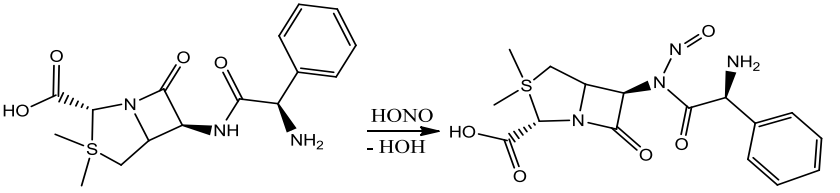


Рис. 5. Нитрозирование вторичной аминогруппы ампициллина.

Процесс нитрозирования ампициллина нитрит-ионом может быть ингибирован с использованием антиоксидантов. В рамках данного эксперимента были использованы катехины, которые были получены при помощи экстракции методом мацерации из листьев зеленого чая (растворитель – 96%-ый этиловый спирт). Полученные результаты ингибирования нитрозирования ампициллина представлены кинетическими кривыми расхода нитрит-иона и ампициллина в зависимости от начальной концентрации катехинов и графиком зависимости скорости расхода исходных

компонентов в зависимости от начальной концентрации катехинов (Рис.6, 7).

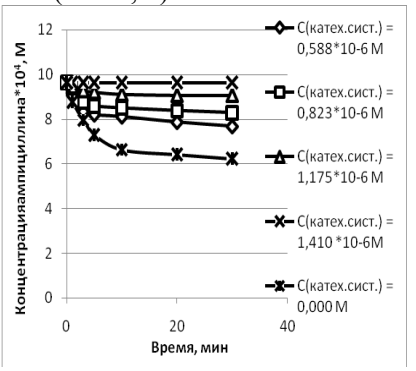


Рис.6. Кинетические кривые расхода ампициллина при его нитрозировании нитрит-ионом в зависимости от концентрации катехинов, $[Amp.]_0 = 1*10^{-3}$ М, $[NaNO_2]_0 = 1*10^{-3}$ М, pH 2,6

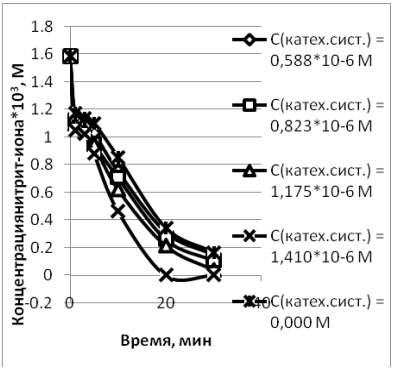


Рис.7. Кинетические кривые расхода NO_2^- при нитрозировании ампициллина в зависимости от концентрации катехинов, $[Amp.]_0 = 1*10^{-3}$ М, $[NaNO_2]_0 = 1*10^{-3}$ М, pH 2,6

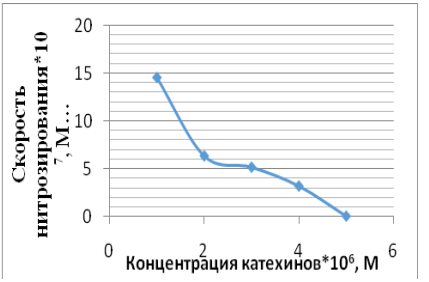


Рис.8. График зависимости скорости реакции нитрозирования ампициллина от концентрации катехинов, $[Amp.]_0 = 1*10^{-3}$ М, нитрита натрия $[NaNO_2]_0 = 1*10^{-3}$ М



Рис.9. График зависимости скорости расхода NO_2^- при реакции нитрозирования Amp. от концентрации катехинов, $[Amp.]_0 = 1*10^{-3}$ М, $[NaNO_2]_0 = 1*10^{-3}$ М, pH 2,6

Из графиков видно, что чем выше концентрация катехинов в системе, тем скорость расхода ампициллина ниже, а скорость расхода нитрита выше за счет его взаимодействия с катехинами, происходящего согласно следующей реакции:

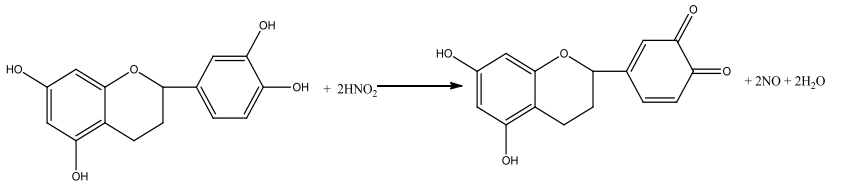


Рис.10. Реакция взаимодействия катехина
с нитритом (азотистой кислотой)

Библиография:

1. DUCA G., GONŢA M. Controlul chimic al mediului. Chişinău: CEP USM, 2007, p. 232, p. 66-74.
2. ПЕРЕВОЩИКОВА, Н., ВАСИЛЬЕВА, М. Методы количественного и полуколичественного определения некоторых антибактериальных химиотерапевтических препаратов ряда пенициллинов и нитрофуранов. В: *Вестник Удмуртского Университета*. Вып. 3. Ижевск: 2013, с. 28-35.
3. КОНИЧЕВ, А., БАУРИН, П., ФЕДОРОВСКИЙ, Н., МАРАХОВА, А., ЯКУБОВИЧ, Л., ЧЕРНИКОВА, М. Традиционные и современные методы экстракции биологически активных веществ из растительного сырья: перспективы, достоинства, недостатки. В: *Вестник МГОУ*. Серия «Естественные науки», № 3, 2011, с. 49-54.

Recomandat
Maria GONŢA, dr. hab., prof. univ.