CHIMIE ȘI TEHNOLOGIE CHIMICĂ

FUNCȚIONALIZAREA CHITOSANULUI CU POLIFENOLI ȘI UTILIZAREA ACESTOR COMPLECȘI ÎN INHIBIȚIA N-NITROZAMINELOR FORMATE LA NITROZAREA MEDICAMENTELOR

Cristina CEACÎRU

CZU: 547.458:66.095.82:615.33 cristina.ceaciru@mail.ru

In this paper, an extensive study was performed on the processes of nitrosation of drugs, which leads to the formation of N-nitrosamines (NNA), which 80% are carcinogenic. The process of nitrosation of antibiotics with nitrites ions and NNA formation was studied depending on the nature of the studied drug and depending on the pH. Chitosan derivatives functionalized with polyphenols and thiosemicarbazides were synthesized to inhibit nitrosis. For the structural analysis of the obtained copolymers were used the methods: UV-VIS, IR, ^{1}H-NMR. The antioxidant activity of the copolymers obtained was determined by the DPPH method.

Studiul procesului de formare a NNA la nitrozarea antibioticelor are o mare importanță, deoarece aceștia sunt compuși cu proprietăți mutagene, cancerigene, teratogene și se pot forma pe calea endogenă în tractul digestiv în urma nitrozării diferitelor substraturi cu ionii nitriți [1]. În acest context, elaborarea metodelor de inhibiție în procesul de formare a NNA este o problemă actuală și de mare importanță.

Scopul principal al lucrării include studiul proceselor de formare a N-nitrozaminelor pe sisteme-model, ce imită sucul gastric, ca rezultat al nitrozării antibioticelor și elaborarea metodelor de inhibiție în procesele de formare a acestora. Pentru realizarea acestui scop, au fost stabilite următoarele obiective: funcționalizarea polimerilor naturali cu antioxidanți și determinarea structurii compozitelor obținute; determinarea legităților cinetice de nitrozare a amoxoicilinei în funcție de diferiți parametri fizico-chimici; determinarea activității antioxidante a reducătorilor liberi și compușilor sintetizați; studiul procesului de inhibiție cu utilizarea antioxidanților.

În cadrul cercetărilor experimentale, au fost obținute legitățile cinetice de nitrozare a antibioticelor cu ioni nitriți în funcție de diferiți parametri. A fost studiat procesul de nitrozare a aminelor în funcție de

natura antibioticelor (Fig. 1). Nitrozarea amoxicilinei și cefalexinei a fost studiată în funcție de pH prin determinarea consumului de nitriți-ioni (Fig. 2) și formarea N-nitrozaminelor.

În baza legităților cinetice obținute a fost posibilă cercetarea diferiților antioxidanți în scopul inhibiției procesului de formare a NNA. Conform Fig. 1 și 2, se observă că în urma procesului de nitrozare are loc micșorarea concentrației ionilor de nitrit. Micșorarea maximă are loc la valoarea pH-ului egală cu 1,5. A fost calculată concentrația nitritului remanent, care a scăzut până la 15,38 % la pH=1,5, iar la pH= 7,0-8,0 fiind cea mai înaltă în cazul amoxicilinei și până la 6,94% la pH=1,5 în cazul cefalexinei.

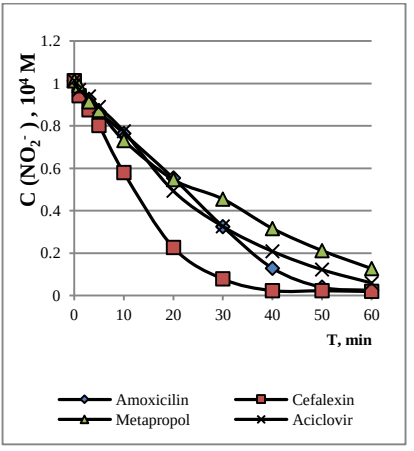


Fig. 1. Curbele cinetice de consum ale nitritului la nitrozare a aminelor în funcție de antibiotic: $[NO_2^-]=1*10^{-4}$M, [Am]=$1*10^{-4}$M, pH=2,6; t=37ºC

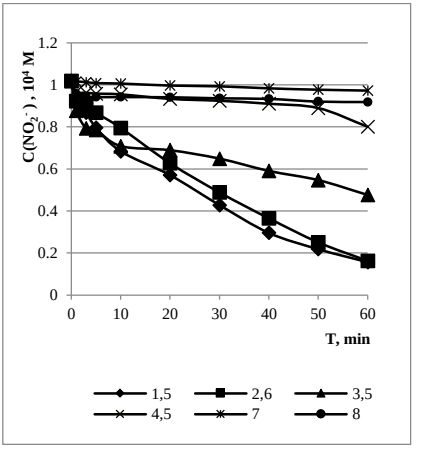


Fig. 2. Curbele cinetice de consum ale nitritului la nitrozarea amoxicilinei în funcție de valoarea pH-ului: $[NO_2^-]=1*10^{-4}$M, [AMX]=$1*10^{-4}$M, t=37ºC

Polimerii funcționalizați sunt aplicați pe scară largă în domeniul biomedical ca instrumente în diagnosticul și tratamentul bolilor. În lucrarea dată chitosanul a fost funcționalizat cu diferiți antioxidanți, iar compozitele sintetizate au fost utilizate pentru inhibiția formării NNA [2, 3].

Pentru funcționalizarea polimerului de chitosan cu polifenoli naturali (quercetina, catehina), au fost studiate mai multe metode cu utilizarea diferiților componenți. Cea mai reușită sinteză este obținerea copolimerului chitosan-quercetina cu utilizarea anhidridei maleice, mecanismul sintezei fiind reprezentat în Figura 3.

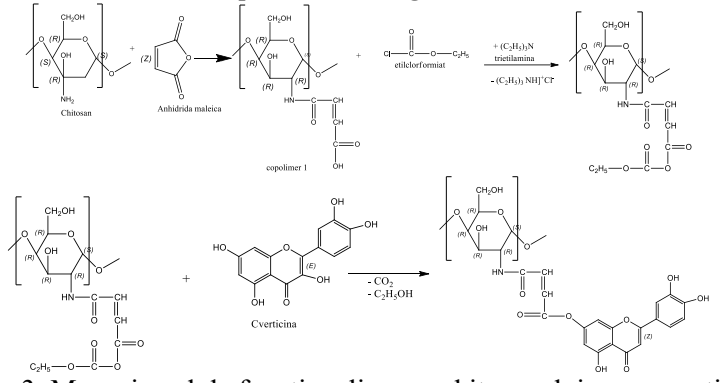


Fig. 3. Mecanismul de funcționalizare a chitosanului cu quercetina prin intermediul anhidridei maleice

Din spectrele IR obținute a fost demonstrat că în proba de chitosan funcționalizat cu quercitină sunt prezente grupările C=C-COOR la ν=1710.43 cm-1, 1706.83 cm-1, astfel constatăm că funcționalizarea a avut loc.

Funcționalizarea chitosanului cu tiosemicarbazide a fost efectuată în două etape. În prima etapă a fost sintetizată tiosemicarbazida (metil 2-saliciliden-hidrazin carboditioat), structura căreia a fost demonstată prin ^{1}H-RMN. În etapa a doua acest produs interacționează cu chitosanul, mecanismul sintezei fiind reprezentat în Figura 4.

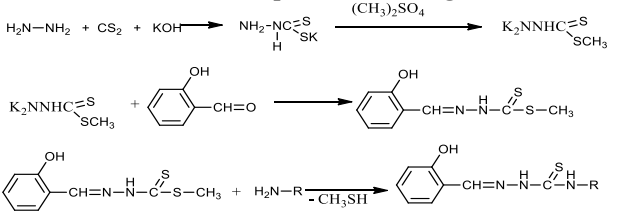


Fig. 4. Mecanismul de funcționalizare a chitosanului cu tiosemicarbazide

La fiecare etapă, pentru toți copolimerii s-au obținut spectre IR. Structura produșilor sintetizați a fost studiată cu utilizarea metodelor IR, ^{1}H-RMN, UV-VIS, iar activitatea antioxidantă a fost studiată prin utilizarea metodei DPPH.

Concluzii:

1. A fost studiată funcţionalizarea chitosanului prin obţinerea tiosemicarbazonelor. În acest scop, au fost analizate diferite metode de sinteză cu utilizarea sulfurii de carbon. Pentru fiecare produs au fost obținute spectrele IR pentru confirmarea structurii produsului, iar pentru produsul final a fost obținut spectrul ^{1}H-RMN.

2. S-a sintetizat copolimerul chitosan-quercetină prin funcționalizarea chitosanului. A fost determinată activitatea antioxidantă prin metoda DPPH. S-a constatat că chitosanul funcționalizat cu quercetină are activitatea antioxidantă mai puternică decât quercetina pură de aceeași concentrație.

Referințe:

1. SHAIKH, T., GOSAR, A., HUSSAIN, S. Nitrosamine Impurities in Drug Substances and Drug Products. In: *Journal of Advances in Pharmacy Practices*, 2020, vol. 2, isue 1, pp. 48-57 e-ISSN: 2582-4465.
2. CHIEN, R., YEN, M., MAU, J. Antimicrobial and antitumor activities of chitosan from shiitake stipes, compared to commercial chitosan from crab shells. In: *Carbohydr. Polym*., 2016, no. 138, pp. 259-264.
3. ALJAWISH, A., CHEVALOT, I., MUNIGLIA, L. Enzymatic Synthesis of Chitosan Derivatives with Phenolic Compounds. In: *COSMING, Cosmetic ingredients and biotechnology*, 2016, p.10.

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