

# CHIMIE ȘI TEHNOLOGIE CHIMICĂ

## METODE DE INHIBIȚIE ÎN FORMAREA NNC LA NITROZAREA MEDICAMENTELOR CU UTILIZAREA CHITOSANULUI FUNCȚIONALIZAT

*Valeriana VÎRLAN, Facultatea Chimie și Tehnologie Chimică*

*The thesis is focused on the study of antioxidant activity of chitosan and its obtaining from chitin by different methods. The use of chitosan and chitosan functionalized with dihydroxyfumaric acid in azithromycin nitrosation to reduce the nitrite concentration in the system. At present, great importance is given to studies on the estimation of carcinogenic substances and the development of inhibition methods in the formation of N-nitroso-compounds.*

Un număr mare de medicamente care conțin grupări amine, cum ar fi aminele secundare, aminele terțiare, amidele, ar putea forma N-nitrozocompuși prin interacțiunea acestor substraturi cu ionul de nitrit [1]. Nivelul scăzut al pH-ului (1,5-2,5) în stomac favorizează interacțiunea aminelor cu ionii nitriți. N-nitrozocompușii formați în procesul de nitrozare a medicamentelor pot duce la dezvoltarea și evoluția cancerului stomacului și cel colorectal [2]. De aceea, există în prezent un interes considerabil pentru diminuarea sau evitarea toxicității potențiale a medicamentelor administrate oral care reprezintă amine secundare.

Scopul acestei lucrări este de a studia procesul de nitrozare a antibioticelor cu nitriți ioni prin metoda spectrofotometrică și de a obține polimeri funcționalizați cu antioxidanți care pot fi utilizați în inhibiția procesului de nitrozare a substratului.

Pentru realizarea acestui scop, au fost stabilite următoarele obiective: studierea procesului de nitrozare a azitromicinei prin metoda spectrofotometrică; studiul consumului de ioni nitriți în funcție de diferiți parametri, pH-ul mediului; concentrația de nitrit ion și concentrația de azitromicină; studiul procesului de obținere a copolimerilor funcționalizați cu antioxidanți; determinarea activității antioxidante a inhibitorilor studiați.

S-a studiat procesul de obținere a chitosanului din chitină, în funcție de diferiți parametri, iar pentru chitosanul sintetizat s-a determinat masa molară. Chitosanul s-a obținut prin deacetilarea  $\alpha$ -chitinei în mediu puternic alcalin. În Fig.1 este prezentată structura chimică a chitinei și chitosanului [3].

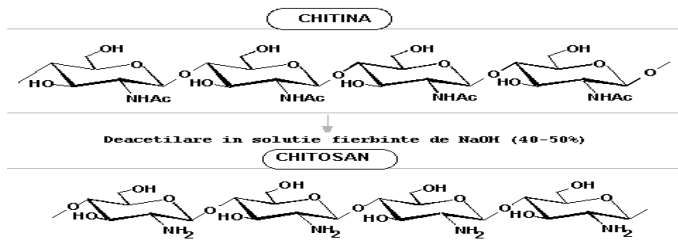


Fig. 1. Schema de obținere a chitosanului din chitină

Chitosanul a fost sintetizat din chitină la interacțiunea cu NaOH (40-50)%, iar sinteza s-a realizat în diferite intervale de timp și temperatură, astfel s-a obținut chitosan din chitină cu diferite mase moleculare (Fig.2).

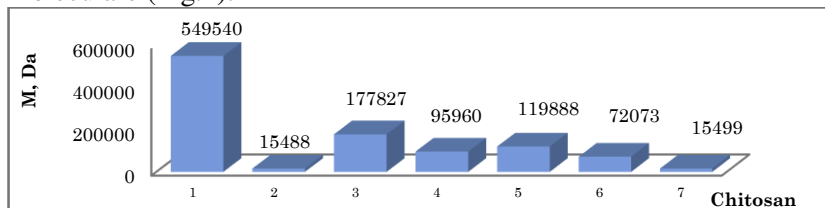


Fig.2. Dependența masei moleculare în funcție de tipul polimerului:  
 1 – chitosan industrial; 2 – chitosan sintetizat 70 °C timp 1 h; 3 – chitosan sintetizat 70°C timp 1,5 h; 4 – chitosan sintetizat 100°C timp 1 h; 5 – chitosan sintetizat 100°C timp 1,5 h; 6 – chitosan sintetizat 110°C timp 1,5 h; 7 – chitosan-lactat.

Conform rezultatelor obținute, s-a constatat că cea mai înaltă masă moleculară o posedă chitosanul industrial. Polimerii de chitosan sintetizați au fost analizați prin spectroscopie IR, și s-a demonstrat prezența grupelor amine libere. Capacitatea antioxidantă a acestor polimeri sintetizați s-a studiat prin metoda ABTS.

Comparând aceste rezultate, putem afirma că chitosanul nefuncționalizat nu posedă proprietăți antioxidante avansate, de aceea pasul

următor a fost de a funcționaliza acest polimer cu un acid cum ar fi acidul lactic, acidul dihidroxifumaric, acidul ascorbic și alții. S-a funcționalizat chitosanul cu acidul lactic obținând astfel chitosan-lactat.

*Tabel*

### Determinarea capacității antioxidante a polimerilor prin metoda ABTS

	Chitosan industrial	Chitosan sintetizat				Chitosan-lactat
		70°C, 1,5h	100°C, 1h	100°C, 1,5h	110°C, 1h	
A, nm	0,657	0,640	0,680	0,680	0,683	0,613
AAT	0,061	0,086	0,029	0,029	0,024	0,124

Conform rezultatelor obținute (Tab.), chitosanul lactat nu posedă proprietăți de inhibiție avansate, de aceea scopul cercetărilor a fost de a găsi acidul cel mai potrivit pentru a funcționaliza chitosanul, astfel încât acesta să fie bine solubil în apă și să posede activitate antioxidantă înaltă.

Pentru aceasta s-a tratat chitosanul cu acid clorhidric și s-a sintetizat chitosan clorurat care este bine solubil în apă, iar mai apoi s-a funcționalizat cu acidul dihidroxifumaric care este un antioxidant puternic.

Studiul experimental al procesului de nitrozare a azitromicinei a fost efectuat în intervalul de variație a pH-ului în soluțiile model: 1,5-4,0 (Fig.3). S-a constatat că viteza de nitrozare a azitromicinei depinde de pH, iar la creșterea pH-ului, există o reducere a vitezei procesului de nitrozare a azitromicinei (Fig.4). S-a constatat că în acest proces ca agent de nitrozare participă cationul de nitrozoniu, care se formează într-un mediu mai acid.

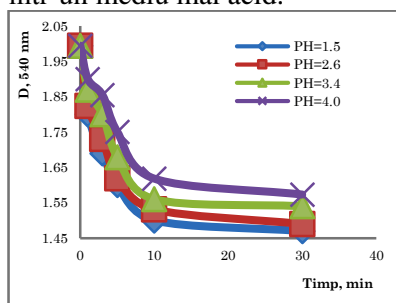


Fig.3. Curbele cinetice de consum al ionilor nitriți la nitrozarea aminei în funcție de pH: t=20°C; [NO<sub>2</sub><sup>-</sup>]=1\*10<sup>-4</sup>M, [Aztm]=1\*10<sup>-3</sup>M

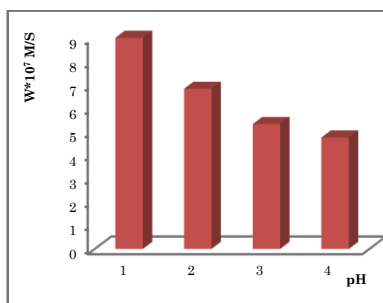


Fig.4. Dependența vitezei de consum a ionilor nitriți la nitrozarea azitromicinei în funcție de pH: t=20°C; [NO<sub>2</sub><sup>-</sup>]=1\*10<sup>-4</sup>M, [Aztm]=1\*10<sup>-3</sup>M

De asemenea, s-a investigat formarea copolimerului funcționalizat, chitosan-acid dihidroxifumaric în funcție de raportul lor masic și mediul de reacție (Fig.5). S-a constatat că activitatea antioxidantă este în corelație cu concentrația de antioxidant din complex care s-a demonstrat atât prin metoda ABTS (Fig.6), cât și prin metoda DPPH (Fig.7).

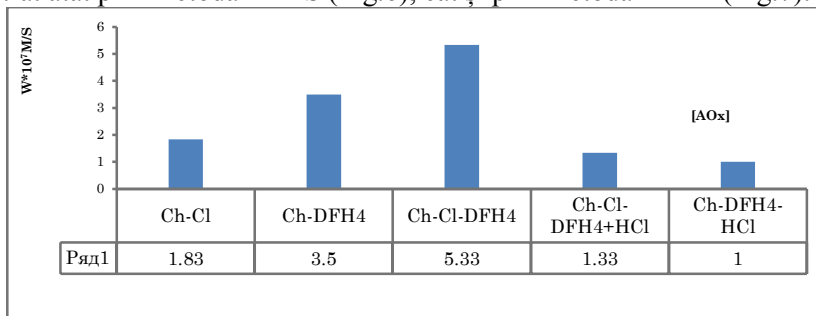


Fig.5. Dependența vitezei de consum al ionilor nitriți la nitrozarea medicamentului în funcție de antioxidanți:  
 $t=20^{\circ}\text{C}$ ;  $[\text{NO}_2]=1 \cdot 10^{-4}\text{M}$ ,  $[\text{Aztm}] = 1 \cdot 10^{-3}\text{M}$

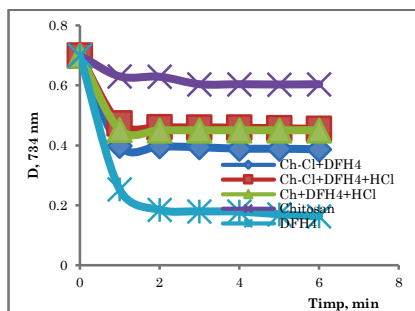


Fig. 6 Curbele cinetice de consum al cationilor radicali de ABTS<sup>+</sup>

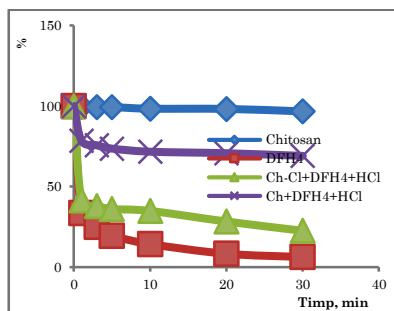


Fig.7. Curbele cinetice de variație a W(DPPH) în funcție de antioxidant în funcție de antioxidant

În baza rezultatelor obținute, putem menționa că acidul dihidroxifumaric posedă proprietăți sporite de inhibiție, însă chitosanul clorurat funcționalizat cu acidul dihidroxifumaric posedă proprietăți inhibitoare prolongate prin eliberarea treptată a DFH<sub>4</sub>. Utilizarea acidului dihidroxifumaric duce la inhibiția procesului de nitrozare a azitromicinei prin micșorarea conținutului de agenți de nitrozare în sistem. Mecanismul de acțiune inhibitoare se realizează cu viteze

diferite deoarece în cazul copolimerului chitosan-clorurat cu acid dihidroxifumaric are loc eliberarea treptată a reducătorului, dar nu are loc consumul rapid de acid dihidroxifumaric. La eliberarea treptată a inhibitorului, efectul de inhibiție este prolongat pentru o perioadă mai mare de timp.

### **Concluzii**

1. S-a stabilit că procesul de nitrozare a azitromicinei depinde de diferiți factori, cum ar fi concentrația substratului de nitrozare precum și pH-ul mediului.

2. S-a constatat că cele mai înalte proprietăți inhibitoare în procesul de nitrozare a aminei le posedă acidul dihidroxifumaric și chitosanul clorurat funcționalizat cu DFH<sub>4</sub>.

### **Referințe:**

1. VAN LOON, A. J. M., BOTTERWEEK, A. A.M., GOLDBOHM , R.A. Nitrate and nitrite intake and gastric cancer, 2009. p. 129-135.
2. ILLUM, L., DAVIS, S. In *Polysaccharides. Structural diversity and functional versatility (2d ed)*. Edited by S. DUMITRIU, Marcel DEKKER. Publ. New York, 2005, p. 643-660.
3. MORIMOTO, M, SAIMOTO, H, SHIGEMASA, Y. *Control of functions of chitin and chitosan by chemical modifications*. Trends Glycosci Glycotech 2002; 14:205-22.

*Recomandat*

*Maria GONȚA, dr.hab., prof.univ.*