

## OBTINEREA UNOR BIOMATERIALE DE CHITOSAN FUNȚIONALIZAT CU POLIFENOLI ÎN FORMĂ DE HIDROGEL

GONȚA ALEXANDRU, m. cor. LUPAȘCU TUDOR

Institutul de Chimie al AȘM

**Introducere.** Elaborarea și crearea noilor materiale, tehnologii și aplicații în domeniul farmaceutic, ca instrumente de protecție preventivă și tratament terapeutic, a fost favorizată de evoluția rapidă și adaptare a diferitor tipuri de virusi și microorganisme patogene.

Rezistența bacteriană la antibiotice continuă să avanseze rapid și constituie o problemă gravă în afecțiunile dermatologice sau în cazul rănilor purulente post-operatorii. [1, 2]

Extrasele din semințe de struguri manifestă un efect antibacterian remarcabil, iar această proprietate, în mare parte, se datorează sinergismului tuturor compușilor polifenolici din extras, și astfel unui mecanism complex de inhibiție a reproducerii și creșterii microorganismelor bacteriene din clasa Gram pozitive cum ar fi, *S.aureus*, *B.cereus* și din clasa Gram negative ca *E.Coli* și *P. aeruginosa* respectiv. [5–7]

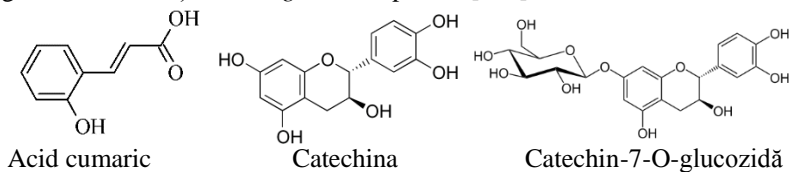


Figura 1. Structura unor compuși polifenolici din compoziția semințelor de struguri

Totodată activitatea și spectrul de acțiune a acestor compuși bioactivi sunt limitată. [8] La administrarea *in vivo* a polifenolilor naturali, eficiența manifestării efectului terapeutic scotnar este în strânsă corelație cu parametrul de biodisponibilitate a componentei active. Biodisponibilitatea este caracterizată prin fracția dozei nemodificate de compus terapeutic adsorbită în circulația sistemică a organismului viu. [9] Pe cale orală, cantitatea adsorbită de polifenoli scade considerabil datorită influenței parametrilor biochimici ai tractului gastro-intestinală, unde pot fi supuși unor modificări chimice oxidative sub acțiunea enzimelor, pH-ului și prezenței altor catalizatori, cum ar fi metalele de tranziție. [10, 11]. Un alt parametru, care influențează efectul terapeutic, constituie caracterul lipofilic al compușilor polifenolici care provoacă scăderea adsorbției cantității de

polifenoli și deci micșorarea activității antioxidante și antibacteriene [12]. Acțiunea nefavorabilă a factorilor externi ca umiditatea, temperatura, cantitatea de oxigen mărită și agenții biologici, pot cauza reacțiile de oxidare chimică în lanț și degradarea sub influența microbiotei, afectând stabilitatea lor cu reducerea potențialului terapeutic. [8, 10]

Scopul lucrării. Pentru a valorifica potențialul bioactiv al flavonoizilor pe cale orală, cutanată sau intravenoasă, sunt necesare noi formulări tehnologice finite, care ar proteja integritatea structurii principiilor naturale active, crește biodisponibilitatea și transporta agentul terapeutic la țintă.

**Utilizarea deșeurilor naturale provenite în urma procesării bioresurselor marine.** Chitosanul este o bio-matrice pseudonaturală, fiind recunoscut pentru proprietățile terapeutice cum sunt cele antibacteriene și antioxidante [13]. Acest bio-compozit este pe larg utilizat în calitate de matrice pentru incapsularea sau entraparea diferitor principii active. [14] Polimerul chitosan se obține la deacetilarea chitinei prin reacția cu hidroxid de sodiu, la o temperatură mai mare de 100 °C, la un pH > 7.5 se precipită în rezultatul deprotonării, fiind recuperat ulterior. [15]

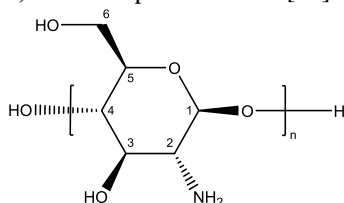


Figura 2. Structura generală a chitosanului

Compoziția chimică a chitosanului în funcție de masa moleculară medie și gradului de deacetilare, toxicitatea redusă chiar și la concentrații mari (LD50=16g/kg), cât și biocompatibilitatea testată permite utilizarea lui eficientă la obținerea hidrogelurilor, peliculelor biomedicale, microemulsiilor, nanoparticulelor pentru transportarea substanțelor biologice active la țintă și prolongarea efectului terapeutic (antibacterian, antioxidant, anti fungic și altele). [16]

**Rezultate experimentale.** Datorită faptului că bio-matricea chitosan (Cts) este solubilă numai în soluții acide la un pH < 6 (în prezența acizilor acetic, lactic, succinic și altor), a fost sintetizat un șir de derivați ai chitosanului ca chitosan-acetat (Cts-Act), chitosan-lactat (Cts-Lac) și chitosan-dihidroxifumarat (Cts-DFH4), solubili în apă. În scopul obținerii hidrogeluri cu formă scontată au fost cercetate combinațiile de sisteme cu conținut de chitosan (0,5%) și polifenoli (Pox) (0.1-1%).

Astfel, după reacțiile de înglobare a polifenolilor în matricea de chitosan derivat, au fost obținute următoarele rezultate, prezentată în **Fig. 3**.

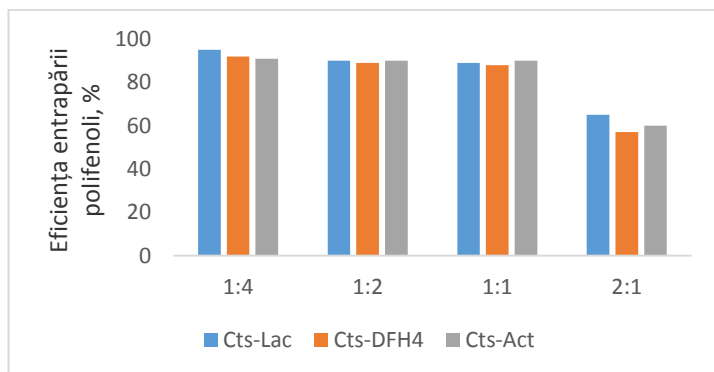


Figura 3. *Eficiența funcționalizării compușilor polifenolici pe biopolimer în raportul de Pox:Cts (Lac, DFH4, Act) (1:4, 1:2, 1:1, 2:1)*

Rezultatele obținute ne permit să concludem că derivații de chitosan au o capacitate de înglobare eficientă la raportul chitosan-polifenol (1:1).

Pentru a determina activitatea biomedicală (proprietatea de antioxidant) au fost cercetați polimerii derivatizați cu polifenoli prin metoda cation radicalului ABTS.

Activitatea antioxidantă totală (AAT, %) a fost calculată cu ajutorul ecuației :

$$AAT = ( A_{init} - A_{t=1min} ) / A_{init} \times 100\%,$$

unde  $A_{init}$  și  $A_{t=1min}$  sunt absorbanțele soluțiilor la 0 și 1 min respectiv a probei testate.

În Fig. 4 este prezentată activitatea antioxidantă (AAT, %) pentru polimerii derivatizați (Cts-Lactat, Cts-Dihidroxifumarat, Cts-Acetat) sau polimerul funcționalizat (Cts-Lactat-Pox, Cts-Dihidroxifumarat-Pox, Cht-Acetat-Pox) în calitate de antioxidanți. La funcționalizarea polimerilor cu polifenoli modificăți se atestă o creștere a activității antioxidante, ce confirmă amplificarea capacității de diminuare a radicalilor liberi, deci are loc un efect sinergic. Din analiza datelor obținute se poate afirma că Cts-Dihidroxifumarat-Pox posedă cea mai mare activitate antioxidantă (AAT = 64 %).

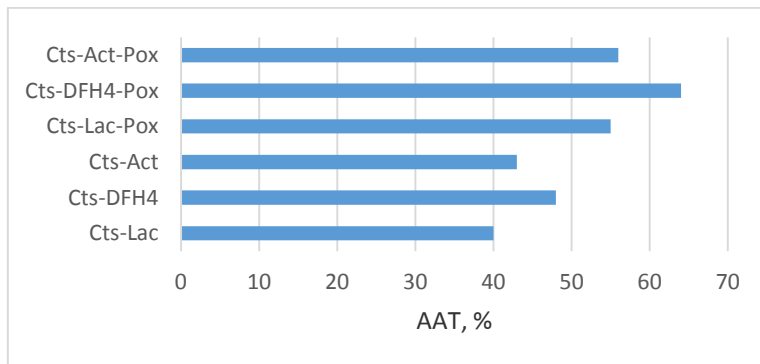


Figura 4. Activitatea antioxidantă a polimerilor derivați (Cts-Lac, Cts-DFH4, Cts-Act) și a polimerilor funcționali (Cts-Lac-Pox, Cts-DFH4-Pox, Cts-Act-Pox) ca antioxidanți.

Pentru a obține hidrogeluri în baza biopolimerilor derivați cu polifenoli au fost utilizate sistemele complexe ternare chitosan-hidroxietyl celuloză (HEC) – polifenol. Adăugarea HEC-ului este necesară pentru modificarea structurii spațiale a lanțului polimeric de chitosan și formarea unor legături intermoleculare între chitosan și polifenoli. Pe această cale, soluțiile în bază de chitosan și polifenoli la adăugarea HEC-ului formează geluri cu o viscozitate crescută față de soluțiile inițiale de chitosan-polifenol în absența HEC-ului. Aceste sisteme pot fi controlate și utilizate cu succes în tratamentul infecțiilor cutanate în cazul rănilor postoperatorii deschise și arsurilor cutanate moderate.

**Concluzii.** Au fost obținute biomateriale sub forma de hidrogeluri în baza de chitosan derivatizat și un amestec de polifenoli, care posedă activitate terapeutică eficientă. În baza materialelor create pot fi obținute sisteme controlate de chitosan cu o compoziție optimă de polifenoli în scopul exercitării unui efect terapeutic scontat prin prelungirea și protejarea compușilor polifenolici față de factorii fizico-chimici externi.

*Acknowledgment:* This research was supported by the World Federation of Scientists Scholarship Programme.

#### Referințe bibliografice:

1. Giordano P., Weber Kurt., Gesin G., Kubert J. In: Therapeutics and Clinical Risk Management, 2007, 3, p. 309–317.
2. Bested A. C, Logan A. C, Selhub E. M. In: Gut Pathog., 2013, 5, p. 5.

3. Bețișor V., Nichiforciuc V., Capcelea I., Pegza I. In: *Curier Medical*, 1997, 4, p. 54–5.
4. Struelens Marc J. In: *BMJ*, 1998, 317, p. 652–654.
5. Cushnie T.T., Lamb A.J. In: *Int J Antimicrob Agents*, 2005, 26, p. 343–356.
6. Abreu A. C., McBain A. J., Simbes M. In: *Nat Prod Rep.*, 2012, 29, p. 1007–1021.
7. Delgado Adámez J, Gamero Samino E, Valdés Sánchez E, González-Gómez D. In: *Food Control*, 2012, 24, p. 136–141.
8. Albuquerque R. V, Malcher N. S, Amado L .L, Coleman M. D, Dos Santos D. C, Borges R .S, et al. In: *PLoS ONE*, 2015, 10, 120-129.
9. V. Srinivivasan. In: *American Society for Nutritional Sciences*, 2001, 131, p. 1349–1357.
10. Zhao Z., Moghadasian M. H. In: *Food Chemistry*, 2008, 109, p. 691–702.
11. Lewandowska U., Szewczyk K., Hrabec E., Janecka A., Gorlach S. In: *J Agric Food Chem.*, 2013, 61, 12, p. 183–199.
12. Lupașcu L, Rudic V, Cotos V, Lupașcu T. In: *Journal of Biomedical Science and Engineering*, 2010, 03, p. 758–762.
13. Rinaudo M. In: *Progress in Polymer Science*, 2006, 31, p. 603–632.
14. Ulbin-Figlewicz N., Zimoch-Korzycka A., Jarmoluk A. In: *Food Bioprocess Technol.* 2014, 7, 3646–3654.
15. Ponce A. G., Roura S. I., Valle C. E., Moreira M. R. In: *Postharvest Biology and Technology*, 2008, 49, p. 294–300.
16. Tayel A., Moussa S., Opwis K., Knittel D., Schollmeyer E., Nickisch-Hartfiel A. In: *Journal of Biological Macromolecules*, 2010, 47, p. 10–14.