

ИССЛЕДОВАНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МЕТРОНИДАЗОЛА С ПРИВИТЫМИ СОПОЛИМЕРАМИ НА ОСНОВЕ КАРБОКСИМЕТИЛЦЕЛЛЮЛОЗЫ

А.В. Сорокин, А.А. Михайлова, И.А. Журавлев, М.С. Лавлинская

ФГБОУ ВО Воронежский государственный университет

Поступила в редакцию 31.01.2024 г.

Аннотация. Рационализация использования антибактериальных средств является одной из ключевых проблем, лежащих на стыке современных фармации, химии и биологии. Актуальность этой задачи обусловлена широким спектром побочных действий препаратов, оказывающих неселективное токсичное влияние на весь организм. Одним из перспективных способов достижения поставленной цели является использование инкапсулированных или иммобилизованных форм препаратов, характеризующихся пролонгированным высвобождением, снижающим токсический эффект субстанции. Методом радикальной полимеризации с веществным иницированием были получены привитые сополимеры натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы (КМЦ) с *N*-винилимидазолом (ВИ) с массовой долей привитых цепей до 86 %. Показано повышение эффективности инкапсулирования антибактериального препарата метронидазола с 310 ± 9 мкг $\times$ мг⁻¹ для немодифицированной карбоксиметилцеллюлозы до 690 ± 14 мкг $\times$ мг⁻¹ для сополимера КМЦ-ВИ, что указывает на целесообразность модификации полисахарида. Подтверждена гипотеза о сродстве лекарственного вещества к привитыми цепям сополимера, обусловленного схожим химическим строением. Методом ИК-спектроскопии установлено, что при образовании ассоциата во взаимодействия вовлекаются имидазольные циклы, а также диссоциированные карбоксильные и гидроксильные группы. В смулированных *in vitro* условиях желудка при помощи метода УФ-спектроскопии проведено исследование процесса высвобождения лекарственного препарата из комплексов. Найдено, что комплексы на основе исходной КМЦ непригодны для применения в системах оральной адресной доставки лекарственных средств, ввиду своей нерастворимости в кислой среде. Соплимеры практически полностью высвобождают метронидазол в течение 48 часов – время, за которое в среднем происходит смена слизистой оболочки желудка. Наиболее перспективным кандидатом для создания пролонгированных форм метронидазола является сополимер, содержащий 64 % привитых цепей и продемонстрировавший эффективность инкапсулирования препарата 690 ± 14 мкг метронидазола на 1 мг носителя. Таким образом, для обеспечения суточной нормы потребления препарата для терапии гастрита, составляющей ~1,5 г, необходимо использовать ~2,17 г комплекса. Эта масса адекватна как для формирования таблетированной формы, так и порошка для приготовления суспензии для перорального употребления.

Ключевые слова: метронидазол, адресная доставка лекарственных средств, эффективность инкапсулирования, кинетика высвобождения.

Болезни желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в целом, а также, в частности, заболевания желудка относятся к одним из наиболее часто встречаемым среди населения. Их социальное значение обусловлено не только распространенностью, но также рецидивным характером течения, определяющим временную потерю трудоспособности граждан. Кроме того, нередки случаи возникновения осложнений заболеваний ЖКТ, несущих

существенную угрозу жизни пациентов. Особое место среди них занимают хронический гастрит и язва желудка, диагностируемый у 80-90 % обратившихся к гастроэнтерологу [1-3]. Хронический гастрит может развиваться под действием различных как внешних, так и внутренних факторов, однако, более 90% случаев болезни связаны с активностью микроорганизмов *Helicobacter Pylori* [4]. Современная терапия гастритов предполагает применение лекарственных препаратов различных групп. Одним из таких часто исполь-

зуемых антибактериальных средств является метронидазол. Препарат входит в число «Жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов» и применяется в одной из схем эрадикации *H. Pylori* согласно рекомендации Научного общества гастроэнтерологов России [5]. В рамках утвержденной схемы, препарат следует принимать три раза в день в дозировке 500 мг в течение 10–14 дней в сочетании с антацидными препаратами и антибиотиком тетрациклином. Подобная схема, включающая в себя многократный прием большого количества лекарственных препаратов, не всегда удобна для пациентов. Необходимость многократного употребления метронидазола обусловлена проблемой биодоступности препарата. Ввиду особенности строения молекул препарата, он характеризуется достаточно низкой мукоадгезивностью и парацеллюлярным механизмом транспорта [6], что затрудняет его попадания в целевую слизистую оболочку желудка, являющейся одним из основных «ареалов обитания» *H. Pylori*. Кроме того, метронидазол, как и большинство используемых в настоящее время антибактериальных препаратов, обладает значительным количеством побочных эффектов. Одной из возможных причин этих реакций организма на препарат является резкое увеличение концентрации препарата, превышающей минимальную токсическую. Подобное явление свойственно для быстро всасывающихся в кровь лекарственных средств. Решить эту проблему можно посредством использования иммобилизованной формы субстанции, позволяющей пролонгировать действие препарата и поддерживать необходимую терапевтическую концентрацию при меньшем количестве введений, а также снизить вероятность появления ряда побочных эффектов [6–8].

Использование в качестве матрицы-носителя биосовместимых полисахаридов позволяет избежать образования и накопления токсичных продуктов распада полимеров в организме, не нанося дополнительного вреда организму. Стоит отметить, что полисахариды характеризуются высокими мукоадгезивными свойствами, что также подчеркивает их перспективность для использования в качестве носителей лекарственных средств при их пероральном введении. Однако в виду особенностей строения макромолекул поли-β-гликозидов, особенно целлюлозы и ее производных, образование ассоциатов полисахарид-лекарственное средство затруднено. Решить эту проблему можно посредством хими-

ческой модификации полисахаридов и введением функциональных групп, обладающих сродством к препарату. Одним из перспективных путей модификации представляется создание графт-сополимеров поли-β-гликозидов с часто привитыми боковыми цепями с небольшой молекулярной массой. Архитектура графт-сополимера позволяет повысить доступность активных центров, связывающих лекарственный препарат в ассоциат, а основная цепь из поли-β-гликозида способствует его выведению из организма в неизменном виде. Ранее было показано, что подобный сополимер может выступать в качестве носителя для противоопухолевого лекарственного препарата Паклитаксел [9–10].

Для прививки на полисахаридную матрицу был выбран поли-*N*-винилимидазол (ПВИ). Метронидазол – антибактериальный препарат, относящийся к группе нитроимидазолов, поэтому логично предположить его высокое сродство к азольным циклам, входящим в привитые цепи ПВИ. В условиях кислой среды желудочного сока цепи ПВИ приобретают положительный поверхностный заряд, что будет способствовать взаимодействию со слизистой оболочкой желудка, имеющей отрицательный заряд. Таким образом препарат, иммобилизованный на носителе, будет задерживаться в целевой области и обеспечивать пролонгированное действие.

В связи со сказанным выше, целью настоящей работы является исследование особенностей взаимодействия метронидазола и привитого сополимера карбоксиметилцеллюлозы и *N*-винилимидазола при образовании нековалентного ассоциата, а также исследование высвобождения препарата в условиях *in vitro* в среде, имитирующей условия желудка.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В ходе выполнения работы использовались следующие химические реактивы: натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы (КМЦ) производства фирмы «Sigma-Aldrich», США с молекулярной массой 90 кДа и степенью замещения 0,7 без предварительной очистки. *N*-винилимидазол фирмы «Sigma-Aldrich», США непосредственно перед синтезом очищался вакуумной дистилляцией, при остаточном давлении 11 мм. рт. ст. отбиралась фракция с $T_{кип} = 73-74\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Персульфат калия и метабисульфит натрия производства «Вектон», РФ перекристаллизовывали из воды.

Субстанцию метронидазола (фармацевтический стандарт, «Sigma-Aldrich», США) использовали без дополнительной очистки.

Синтез привитых сополимеров подробно описан в наших предыдущих исследованиях [11]: 0,5 г КМЦ растворяли в 50 см³ дистиллированной воды, вносили определенный объем мономера, после чего смесь дегазировали трехкратным повторением цикла замораживание-вакуумирование-оттаивание, затем против тока аргона вносили иницирующую смесь, после растворения которой реакционную массу термостатировали при 40 °С в течение определенного времени. Продукт реакции осаждался в ацетон, осадок промывался этанолом на экстракторе Сокслета.

Для получения ассоциатов метронидазола с носителями в 10 см³ водного раствора (pH=5.5±0.1), содержащего 0,1 г полимера, вносили 10 см³ раствора метронидазола с концентрацией 10 мг×см⁻³, выдерживали при постоянном перемешивании при комнатной температуре в течение 3 часов. После этого раствор помещали в целлюлозный мешок (размер пор – 3 кДа) и диализовали против дистиллированной воды до отсутствия сигналов несвязанного метронидазола в промывных водах. Параметры определялись спектрофотометрически, путем регистрации оптической плотности при $\lambda_{max}=319$ нм [12], концентрация препарата рассчитывалась с помощью градуировочного графика, построенного в широком диапазоне концентраций (0,1-0,9×10⁻⁴ моль×дм⁻³). В промывных водах также рассчитывалось количество несвязанного метронидазола, что необходимо для дальнейших расчетов параметров процесса. После диализной очистки комплексы выделяли лиофильной осушкой.

Эффективность загрузки, LE, %, и эффективность инкапсулирования, EE, мкг препарата на мг носителя, рассчитывали по следующим формулам [13]:

$$LE = \frac{c_0 - c_t}{c_0} \times 100, \quad (1)$$

$$EE = \frac{c_t}{100 \times c_{pol}}, \quad (2)$$

где c_0 и c_t – концентрация метронидазола, мг×см⁻³, до и после начала загрузки, c_{pol} – концентрация полимера, мг×см⁻³, использованная в эксперименте.

Для исследования особенностей взаимодействия препарата с матрицами носителей применяли ИК- и УФ-спектроскопию. Регистрация УФ-спектров проводилась на приборе Shimadzu UV-1800 (Shimadzu Scientific Instruments, Япония), область регистрации – 190–1200 нм, в кювете сравнения находилась дистиллированная вода.

ИК-спектры образцов, представляющих собой сухие тонкодисперсные порошки, регистрировали на ИК-спектрометре IRAffinity (Shimadzu Scientific Instruments, Япония) методом НПВО с использованием приставки с призмой из ZnSe, диапазон регистрации – 700–4000 см⁻¹, минимальное разрешение полос – 4 см⁻¹.

Изучение процесса высвобождения метронидазола из комплексов с носителями проводилось в условиях, моделирующих среду желудка. Для этого 125 мг комплекса растворяли в 10 см³ цитратного буфера (pH=2,0±0,2) и помещали в испытательную мерную пробирку, разделенную на две секции целлюлозной мембраной: в верхней секции находился раствор комплекса, а в нижней части – 50 см³ чистого буферного раствора. В ходе эксперимента поддерживалась температура 38±2°С. Для контроля кинетики высвобождения из нижней секции отбирали 1 см³ буферного раствора для спектрофотометрического определения концентрации метронидазола.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Радикальной полимеризацией с веществным иницированием в водной среде получена серия привитых сополимеров карбоксиметилцеллюлозы с *N*-винилимидазолом с различным содержанием звеньев последнего (табл. 1). По результатам определения эффективности загрузки и эффективности инкапсулирования метронидазола на различных носителях найдено, что для всех графт-сополимеров значения этих параметров выше, чем для немодифицированной КМЦ, что подчеркивает существенный вклад привитых цепей в образование комплекса привитой сополимер-метронидазол. В свою очередь, среди привитых сополимеров наибольший наибольшие величины исследуемых параметров достигаются для сополимера КМЦ-ВИ-2, содержащего 64 % привитых звеньев. Как видно из полученных данных, не наблюдается прямой зависимости между содержанием азольных звеньев в сополимере и эффективностью комплексообразования. Это объясняется различиями в строении привитых сополимеров – при увеличе-

Таблица 1

Эффективность загрузки и эффективность инкапсулирования метронидазола

№ п/п	Полимер	ω (ПВИ), %	LE, %	EE, мкг×мг ⁻¹
1	КМЦ	0	31±2	310±9
2	КМЦ-ВИ-1	86	57±3	570±13
3	КМЦ-ВИ-2	64	69±3	690±14
4	КМЦ-ВИ-3	41	49±2	490±11

нии содержания ПВИ происходит увеличении как длины боковых цепей, так и частоты их прививок, что вызывает стерические затруднения для взаимодействия активных центров сополимера, в первую очередь – азольных колец и гидроксильных групп, с молекулами метронидазола.

Наиболее перспективным кандидатом для создания пролонгированных форм препарата метронидазол является сополимер КМЦ-ВИ-2, продемонстрировавший эффективность инкапсулирования препарата 690 ± 14 мкг метронидазола на 1 мг носителя. Таким образом, для обеспечения суточной нормы потребления препарат для терапии гастрита, составляющей $\sim 1,5$ г, необходимо использовать $\sim 2,17$ г комплекса. Эта масса адекватна как для формования таблетированной формы, так и порошка для приготовления суспензии для перорального употребления.

Для определения функциональных групп, участвующих во взаимодействиях метронидазола с сополимерами, применяли метод ИК-спектроскопии. На рисунке 1 представлены ИК-спектры метронидазола, сополимера КМЦ-ВИ-2 и их комплекса. ИК-спектр метронидазола содержит следующие характеристические полосы, см^{-1} : 3209 – валентные колебания ОН-групп, 3100 – деформационные колебания имидазольного цикла, 2958 – валентные колебания связей С-Н, 1534 – валентные колебания $\text{C}=\text{N}$, 1472 и 1354 – ассиметричные валентные колебания $\text{N}=\text{O}$, 1427 – валентные колебания С-С, 1157-1073 – валентные колебания С-О [14].

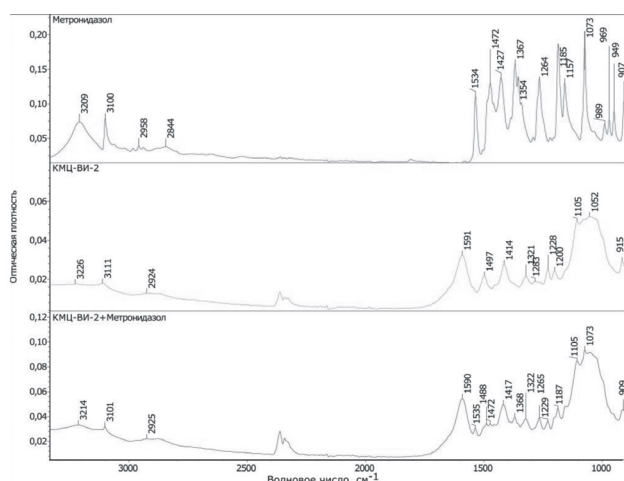


Рис. 1. ИК-спектры метронидазола, привитого сополимера и их комплекса

Спектр привитого сополимера содержит следующие характеристические полосы поглощения, см^{-1} : 1591, 1414, 1321, описывающие валентные ко-

лебания диссоциированных карбоксильных групп, 1052–1105 – колебания пиранозного цикла и связей С-О, включая С-ОН; 3111 и 915 – колебания имидазольного цикла; 2924 – колебания связей С-Н; 3226 – валентные колебания ОН-групп [15-17].

В ИК-спектре комплекса присутствуют описанные выше полосы, кроме того, наблюдается изменение в форме и положении максимумов, описывающих колебания пиранозных циклов и связей С-ОН, смещения максимумов для полос, описывающих колебания имидазольных циклов, диссоциированных карбоксильных и гидроксильных групп. На основании этого можно предположить, что комплексообразование протекает преимущественно с участие этих групп за счет образования водородных связей через прослойки молекул воды. Нельзя также исключать возможность π - π стекинга между имидазольными кольцами метронидазола и привитого сополимера.

Таким образом, нами показано, что между компонентами протекает нековалентное взаимодействие, приводящее к образованию комплексов сополимер-метронидазол, в образование которого вовлечены гидроксильные и карбоксильные группы, а также имидазольные циклы компонентов.

Основным преимуществом систем адресной доставки лекарственных средств является контролируемое высвобождение препарата [18-19], пролонгированное во времени. В результате этого происходит снижение токсичности используемой субстанции за счет отсутствия «взрывного» высвобождения, приводящего к краткосрочному повышению концентрации, значения которой могут превышать токсичные для организма. В случае метронидазола разработка подобных систем является актуальной, т.к. несмотря на высокую эффективность препарата, он обладает значительными побочными действиями, влияющими на качество жизни пациентов во время терапии.

На рисунке 2 представлены профили высвобождения метронидазола из комплексов с привитыми сополимерами. Как видно из полученных данных, все сополимеры практически полностью высвобождают метронидазол в течение 48 часов – время, за которое в среднем происходит смена слизистой оболочки желудка, что также подтверждает их пригодность для использования в качестве полимера-носителя для создания лекарственной системы для терапии гастрита на основе метронидазола.

Для всех исследуемых комплексов на кинетических кривых можно выделить два этапа высво-

бождения – быстрое (взрывное), происходящее в течение первых 10–12 часов, и медленное – после 12 часов инкубации. Наиболее резко процесс происходит в случае использования сополимера КМЦ-ВИ-1, наименьшей скоростью высвобождения характеризуется сополимер КМЦ-ВИ-3.

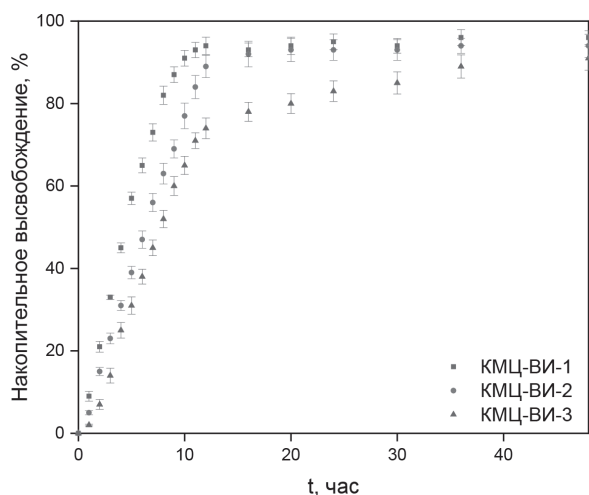


Рис. 2. Профили высвобождения метронидазола из комплексов с привитыми сополимерами КМЦ-ВИ ($\text{pH} = 2 \pm 0,2$, $T = 38 \pm 2^\circ\text{C}$).

Отдельно стоит отметить, что попытки провести подобный эксперимент с комплексом метронидазола и немодифицированной карбоксиметилцеллюлозы были неудачными, т.к. комплекс нерастворим при $\text{pH} = 2 \pm 0,2$ и наблюдался процесс полного взрывного высвобождения всего загруженного препарата в течение 2 часов. Подобный результат делает нецелесообразным использование КМЦ в качестве компонента доставки метронидазола.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Получена серия привитых сополимеров карбоксиметилцеллюлозы с *N*-винилимидазолом. Исследование взаимодействия метронидазола с привитыми сополимерами методом ИК-спектроскопии позволило выявить функциональные группы, участвующие в комплексообразовании. Сополимеры способны удерживать на себе достаточное количество метронидазола, что делает их пригодными как для создания таблетированных, так и суспензионных форм для перорального приема с пролонгированным высвобождением действующего вещества.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдулхаков Р.А. Распространённость *Helicobacter Pylori* / Р.А. Абдулхаков // Казанский

медицинский журнал. — 2002. — Т.83. — №5. — С. 365-367.

2. Валенкевич Л.Н. Болезни органов пищеварения. Рук-во по гастроэнтерологии для врачей. / Л.Н. Валенкевич, О.И. Яхонтова — СПб.: Изд-во ДЕАН, 2006. — 656 с.

3. Васильев Ю.В. Хронический гастрит / Ю.В. Васильев // Consilium medicum, Прилож. — Выпуск 3. — 2002. — С. 6-10.

4. Афанасенкова Т.Е. Распространённость обострений заболеваний желудка, ассоциированных с *Helicobacter Pylori*, в зависимости от возраста, пола и времени года / Т.Е. Афанасенкова, Никитин Г.А., Ильющенков П.А., Руссиянов В.В. // Врач-аспирант. — 2013. — Т. 57. — №2-3. — С. 392 – 397.

5. Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter Pylori* заболеваний (четвертое Московское соглашение) / Методические рекомендации № 37 Департамента здравоохранения города Москвы. М.: ЦНИИГ. — 2010. — 12 с.

6. Homayun B. Challenges and Recent Progress in Oral Drug Delivery Systems for Biopharmaceuticals / B. Homayun, X. Lin and H.-J. Choi // Pharmaceutics. — 2019. — Vol.11. — P. 129–160.

7. Liechty W.B. Polymers for drug delivery systems / W.B. Liechty, D.R. Kryscio, B.V. Slaughter, N.A. Peppas // Annual Review of Chemical and Biomolecular Engineering. — 2010. — Vol.1. — P. 149–173.

8. Bajpai A.K. Responsive Polymers in Controlled Drug Delivery / A.K. Bajpai, S.K. Shukla, S. Bhanu, S. Kankane // Progress in Polymer Science. — 2008. — Vol. 33. — P. 1088-1118.

9. Кузнецов В.А. Синтез графт-сополимеров карбоксиметилцеллюлозы с *N*-винилимидазолом и исследование кинетики высвобождения противоопухолевого препарата паклитаксел из ассоциата с сополимером / В.А. Кузнецов, М.С. Лавлинская, А.В. Сорокин, Д.В. Быковский // Конденсированные среды и межфазные границы. — 2018. — Т. 20. — №3. — С. 413-423.

10. Kuznetsov V.A. Graft copolymers of carboxymethyl cellulose with *N*-vinylimidazole: synthesis and application for drug delivery / V.A. Kuznetsov, A.V. Sorokin, M.S. Lavlinskaya, A.A. Sinelnikov, D.V. Bykovskiy // Polymer Bulletin. — 2019. — Vol. 76. — P. 4929-4949.

11. Sorokin A. V. Complexation of Bromelain, Ficin, and Papain with the Graft Copolymer of Carboxymethyl Cellulose Sodium Salt and

N-Vinylimidazole Enhances Enzyme Proteolytic Activity / A.V. Sorokin, S.S. Goncharova, M.S. Lavlinskaya, M.G. Holyavka, D.A. Faizullin, Y.F. Zuev, M.S. Kondratyev, V.G. Artyukhov // International Journal of Molecular Sciences. — 2023. — Vol. 24. — Art. No 11246.

12. Altun T. Fabrication and characterization of Halloysite-Fe₃O₄-Ag nanocomposite as efficient catalyst for metronidazole degradation by using sodium borohydride: Artificial neural network modeling / T. Altun, H. Ecevit // Materials Chemistry and Physics. — 2024. — Vol. 317. — Art. No 129145.

13. Sorokin A. V. Synthesis of graft copolymers of carboxymethyl cellulose and N,N-dimethylaminoethyl methacrylate and their study as Paclitaxel carriers / A. V. Sorokin, V. A. Kuznetsov, M. S. Lavlinskaya // Polymer Bulletin. — 2021. — Vol. 78. — P. 2975-2992.

14. Trivedi M. Spectroscopic Characterization of Biofield Treated Metronidazole and Tinidazole / M. K. Trivedi, S. Patil, H. Shettigar, K. Bairwa, S. Jana // Medicinal chemistry. — 2015. — Vol. 5. — No. 7. — P. 340-344.

15. Сорокин А. В. Исследование механизма взаимодействия фидина с графт-сополимером натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы и N-винилимидазола методами молекулярного до-

кинга, инфракрасной спектроскопии и спектроскопии комбинационного рассеяния / А. В. Сорокин, С. С. Гончарова, М. С. Лавлинская, М.Г. Холявка, Ю.Ф. Зуев, Д.А. Файзуллин, М.С. Кондратьев, В.Г. Артюхов // Биофизика. — 2023. — Т. 68. — № 2. — С. 248-256.

16. Sorokin A. A new approach to increasing the equilibrium swelling ratio of the composite superabsorbents based on carboxymethyl cellulose sodium salt / A. Sorokin, P. Sukhanov, V. Popov, S. Kannykin, M. Lavlinskaya // Cellulose. — 2022. — Vol. 29. — No. 1. — P. 159-173.

17. Sorokin A.V. Carboxymethyl Cellulose-Based Polymers as Promising Matrices for Ficin Immobilization / A.V. Sorokin, S. S. Goncharova, M. S. Lavlinskaya, M.G. Holyavka, D.A. Faizullin, M.S. Kondratyev, S.V. Kannykin, Y.F. Zuev, V.G. Artyukhov // Polymers. — 2023. — Vol. 15. — No. 3. — P. 1-23.

18. Jadhav V. Recent advances in nanomaterial-based drug delivery systems / V. Jadhav, A. Roy, K. Kaur, A.K. Rai, S. Rustagi // Nano-Structures & Nano-Objects. — 2024. — Vol. 37. — Art. No 101103.

19. Huang H. Microalgae-based drug delivery systems in biomedical applications / H. Huang, Y. Lang, S. Wang, M. Zhou // Engineered Regeneration. — 2024. — P. 1-14.

Воронежский государственный университет

Сорокин Андрей Викторович, к.б.н., старший научный сотрудник кафедры биофизики и биотехнологии

E-mail: andrew.v.sorokin@gmail.com

Михайлова Анастасия Алексеевна, студент

кафедры высокомолекулярных соединений и коллоидной химии

E-mail: minas36@yandex.ru

Журавлев Иван Андреевич, студент кафедры

высокомолекулярных соединений и коллоидной химии

E-mail: ivan.geranos@yandex.ru

Лавлинская Мария Сергеевна, к.х.н., старший

научный сотрудник кафедры биофизики и биотехнологии

E-mail: maria.lavlinskaya@gmail.com

Voronezh State University

Sorokin Andrey V. PhD, Senior Researcher, Department of Biophysics and Biotechnology

E-mail: andrew.v.sorokin@gmail.com

Mikhaylova Anastasia A., student, Department of Polymer Science and Colloid Chemistry

E-mail: minas36@yandex.ru

Zhuravlev Ivan A., student, Department of Polymer Science and Colloid Chemistry

E-mail: ivan.geranos@yandex.ru

Lavlinskaya Maria S., PhD, Senior Researcher, Department of Biophysics and Biotechnology, Voronezh State University.

E-mail: maria.lavlinskaya@gmail.com

STUDY OF THE FEATURES OF METRONIDAZOLE INTERACTIONS WITH CARBOXYMETHYL CELLULOSE GRAFT COPOLYMERS

A.V. Sorokin, A.A. Mikhaylova, I.A. Zhuravlev, M.S. Lavlinskaya

Voronezh State University

Abstract. Rationalization use of antibacterial medication is one of the key problems of modern pharmacy, chemistry, and biology. Its relevance is due to the wide range of side effects of drugs characterizing a non-selective toxic effect on the entire body. One of the promising ways to achieve mentioned goal is the use of encapsulated or immobilized drugs formulation with prolonged release which reduces the toxic effect of the substance. Graft copolymers of the carboxymethylcellulose sodium salt (CMC) with *N*-vinylimidazole (VI) with a mass fraction of grafted chains up to 86% were obtained by the method of radical solution polymerization with substance initiation. An increase in the encapsulation efficiency of the antibacterial drug metronidazole was shown from $310 \pm 9 \mu\text{g} \times \text{mg}^{-1}$ for carboxymethylcellulose to $690 \pm 14 \mu\text{g} \times \text{mg}^{-1}$ for the CMC-VI copolymer. This indicates the feasibility of the polysaccharide modifying. The hypothesis about the drug affinity for the graft copolymer chains due to their similar chemical structure was confirmed. Using FTIR spectroscopy, it was shown that imidazole cycles, as well as dissociated carboxyl and hydroxyl groups are involved in the complex formation. Drug release from the complexes was studied under simulated *in vitro* gastric conditions using UV spectroscopy. It was found that complexes based on the CMC are unsuitable for oral targeted drug delivery due to their insolubility in acidic media. The copolymers almost completely release metronidazole within 48 hours which is the average time of the gastric mucosa changes. The most promising material for creating metronidazole prolonged form is a copolymer containing 64 % grafted chains and demonstrating the encapsulation effectiveness of $690 \pm 14 \mu\text{g}$ of metronidazole per 1 mg of carrier. Thus, to ensure the drug daily intake (~ 1.5 g) for the treatment of gastritis, it is necessary to use ~ 2.17 g of the complex obtained. This is adequate for both forming a tablet form and a powder for preparing a oral use suspension.

Keywords: metronidazole, targeted drug delivery, encapsulation efficiency, release kinetics

REFERENCES

1. Abdulkhakov R.A. Rasprostranennost' *Helicobacter Pylori* // Kazanskii meditsinskii zhurnal. — 2002. — T.83. — №5. — S. 365-367.
2. Valenkevich L.N. Bolezni organov pishchevareniya. Ruk-vo po gastroenterologii dlya vrachei. / L.N. Valenkevich, O.I. Yakhontova — SPb.: Izd-vo DEAN, 2006. — 656 s.
3. Vasil'ev Yu.V. Khronicheskii gastrit / Yu.V. Vasil'ev // Consilium medicum, Prilozh. — Vypusk 3. — 2002. — S. 6-10.
4. Afanasenkova T.E. Rasprostranennost' obostrenii zabolevanii zheludka, assotsirovannykh s *Helicobacter Pylori*, v zavisimosti ot vozrasta, pola i vremeni goda / T.E. Afanasenkova, G.A. Nikitin, P.A. Il'yushchenkov, V.V. Russiyanov // Vrach-aspirant. — 2013. — T. 57. — №2-3. — S. 392 – 397.
5. Standarty diagnostiki i lecheniya kislotozavisimykh i assotsirovannykh s *Helicobacter Pylori* zabolevanii (chetvertoe Moskovskoe soglasenie) / Metodicheskie rekomendatsii № 37 Departamenta zdavookhraneniya goroda Moskvy. M.: TsNIIG. — 2010. — 12 s.
6. Homayun B. Challenges and Recent Progress in Oral Drug Delivery Systems for Biopharmaceuticals / B. Homayun, X. Lin and H.-J. Choi // Pharmaceutics. — 2019. — Vol.11. — P. 129–160.
7. Liechty W.B. Polymers for drug delivery systems / W.B. Liechty, D.R. Kryscio, B.V. Slaughter, N.A. Peppas // Annual Review of Chemical and Biomolecular Engineering. — 2010. — Vol.1. — P. 149–173.
8. Bajpai A.K. Responsive Polymers in Controlled Drug Delivery / A.K. Bajpai, S.K. Shukla, S. Bhanu, S. Kankane // Progress in Polymer Science. — 2008. — Vol. 33. — P. 1088-1118.
9. Kuznetsov V.A. Synthesis of the carboxymethyl cellulose and *N*-vinylimidazole graft-copolymers and release investigation of antitumor drug Paclitaxel from the copolymer associate / V.A. Kuznetsov, M.S. Lavlinskaya, A.V. Sorokin, D.V. Bykovskiy // Condensed Matter and Interphases. — 2018. — Vol. 20. — P. 413-423.
10. Kuznetsov V.A. Graft copolymers of carboxymethyl cellulose with *N*-vinylimidazole: synthesis and application for drug delivery / V.A.

- Kuznetsov, A.V. Sorokin, M.S. Lavlinskaya, A.A. Sinelnikov, D.V. Bykovskiy // *Polymer Bulletin*. — 2019. — Vol. 76. — P. 4929-4949.
11. Sorokin A. V. Complexation of Bromelain, Ficin, and Papain with the Graft Copolymer of Carboxymethyl Cellulose Sodium Salt and N-Vinylimidazole Enhances Enzyme Proteolytic Activity / A. V. Sorokin, S. S. Goncharova, M. S. Lavlinskaya, M.G. Holyavka, D.A. Faizullin, Y.F. Zuev, M.S. Kondratyev, V.G. Artyukhov // *International Journal of Molecular Sciences*. — 2023. — Vol. 24. — Art. No 11246.
12. Altun T. Fabrication and characterization of Halloysite-Fe₃O₄-Ag nanocomposite as efficient catalyst for metronidazole degradation by using sodium borohydride: Artificial neural network modeling / T. Altun, H. Ecevit // *Materials Chemistry and Physics*. — 2024. — Vol. 317. — Art. No 129145.
13. Sorokin A. V. Synthesis of graft copolymers of carboxymethyl cellulose and N,N-dimethylaminoethyl methacrylate and their study as Paclitaxel carriers / A. V. Sorokin, V. A. Kuznetsov, M. S. Lavlinskaya // *Polymer Bulletin*. — 2021. — Vol. 78. — P. 2975-2992.
14. Trivedi M. Spectroscopic Characterization of Biofield Treated Metronidazole and Tinidazole / M. K. Trivedi, S. Patil, H. Shettigar, K. Bairwa, S. Jana // *Medicinal chemistry*. — 2015. — Vol. 5. — No. 7. — P. 340-344.
15. Sorokin A. V. Study Of The Mechanism Of Interaction Of Ficin With A Graft Copolymer Of Carboxymethyl Cellulose Sodium Salt And N-Vinylimidazole Using Molecular Docking, As Well As Infrared And Raman Spectroscopy / A. V. Sorokin, S. S. Goncharova, M. S. Lavlinskaya, M.G. Holyavka, D.A. Faizullin, M.S. Kondratyev, Y.F. Zuev, V.G. Artyukhov // *Biophysics*. — 2023. — Vol. 68. — No 2. — P. 248-256.
16. Sorokin A. A new approach to increasing the equilibrium swelling ratio of the composite superabsorbents based on carboxymethyl cellulose sodium salt / A. Sorokin, P. Sukhanov, V. Popov, S. Kannykin, M. Lavlinskaya // *Cellulose*. — 2022. — Vol. 29, No. 1. — P. 159-173.
17. Sorokin A.V. Carboxymethyl Cellulose-Based Polymers as Promising Matrices for Ficin Immobilization / A.V. Sorokin, S. S. Goncharova, M. S. Lavlinskaya, M.G. Holyavka, D.A. Faizullin, M.S. Kondratyev, S.V. Kannykin, Y.F. Zuev, V.G. Artyukhov // *Polymers*. — 2023. — Vol. 15. — No. 3. — P. 1-23.
18. Jadhav V. Recent advances in nanomaterial-based drug delivery systems / V. Jadhav, A. Roy, K. Kaur, A.K. Rai, S. Rustagi // *Nano-Structures & Nano-Objects*. — 2024. — Vol. 37. — Art. No 101103.
19. Huang H. Microalgae-based drug delivery systems in biomedical applications / H. Huang, Y. Lang, S. Wang, M. Zhou // *Engineered Regeneration*. — 2024. — P. 1-14.