

ВЛИЯНИЕ РЯДА ПРИРОДНЫХ И МОДИФИЦИРОВАННЫХ ПОЛИСАХАРИДОВ, КАК ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ, НА БИОДОСТУПНОСТЬ И ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ НИТАЗОЛА ПРИ ПЕРОРАЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ КРОЛИКАМ

Л.В. Иванов¹, Н.Т. Картель¹, Е.В. Щербак², В.Г. Кравченко³

¹Институт химии поверхности им. А.А. Чуйко Национальной академии наук Украины, ул. Генерала Наумова 17, Киев, 03164, Украина, e-mail: nikar@kartel.kiev.ua;

²Харьковская зооветеринарная академия, ул. Академическая 1, пгт. Малая Даниловка, Дергачевский район, Харьковская обл., 62341, Украина, e-mail: info@hdzva.edu.ua;

³Украинская медицинская стоматологическая академия, ул. Шевченка 23, Полтава, 36011. Украина

Изучена фармакокинетика нитазола при пероральном введении кроликам в виде суспензии или таблеток совместно с рядом природных и модифицированных полисахаридов. Полученные кривые демонстрируют разнообразие фармакокинетических профилей: для суспензии нитазола с карбоксиметилкрахмалом наблюдается быстрое всасывание нитазола ($T_{max}=15$ мин), концентрация нитазола в плазме на порядок выше, чем для суспензии нитазола с крахмалом, с биодоступностью нитазола 98 %, как при внутривенном введении; для суспензии нитазола с диальдегидкрахмалом наблюдается быстрое всасывание нитазола с $T_{max}=1$ ч, постепенная элиминация с $T_{0,5}=7,4$ ч, время удержания нитазола в организме $MRT\sim 11$ ч по сравнению с 6 ч для крахмала, биодоступность составляет 83,7 %; для суспензии нитазола с хитозаном на кривой наблюдается плато, $T_{max}=7$ ч, $MRT\sim 10$ ч. Биодоступность нитазола с хитозаном составляла 60,8 %; для суспензии нитазола с альгинатом кривая имеет $T_{max}=2$ ч и биодоступность 57,3 %; кривая для таблеток нитазола с альгинатом имеет $T_{max}=6$ ч и $MRT = \sim 6$ ч, что вдвое больше, чем для суспензии нитазола с альгинатом. Предположительно, это объясняется переходом альгината в кислой среде желудка в водонерастворимую альгиновую кислоту на поверхности таблеток, что мешает высвобождению нитазола из таблеток. Методами спиновых и флуоресцентных зондов показано, что в отличие от крахмала и окисленной целлюлозы альгинат натрия способен связываться с макромолекулой сывороточного альбумина быка (САБ) и мембраной липосом из фосфатидилхолина, вытесняя спиновые или флуоресцентные зонды из полости САБ и липидов мембран липосом. Изученные природные и модифицированные полисахариды могут быть использованы в качестве вспомогательных веществ в лекарственных препаратах с регулируемым всасыванием.

Ключевые слова: природные и модифицированные полисахариды, фармакокинетический профиль, параметры фармакокинетики, методы спиновых и флуоресцентных зондов

В последнее десятилетие особый интерес представляют, так называемые полиэлектролитные комплексы (ПЭК), образующиеся в результате электростатического взаимодействия разноименно заряженных природных биополимеров. С учётом специфики применения созданы разные лекарственные формы (ЛФ) ПЭК на основе хитозана:

наночастицы, микрочастицы, таблетки, гели, мембраны и т. д. [1]. Описаны имплантируемые системы доставки лекарств в виде мембран на основе хитозана [2]. Отмечена их меньшая цитотоксичность и более низкая скорость деградации по сравнению с синтетическими материалами. Используются подобные системы доставки, изготовленные также на основе альгинатов [3], а также хитозан-альгинатных электролитных комплексов [4]. Альгинаты состоят из чередующихся 1–4 связанных остатков α -гулуруновой и ρ -маннуруновой кислот, за счёт карбоксильных кислотных групп молекулы альгинатов приобретают отрицательный заряд и способны электростатически взаимодействовать с различными положительно заряженными катионами, образуя гели [5, 6]. Описаны ПЭК альгинатов с хитозаном, используемые для создания нанотрубок, нано- и микрочастиц, мазей/гидрогелей, нитей и т. д. [7]. Используются такие ПЭК как для доставки низкомолекулярных соединений [8], так и для создания систем доставки макромолекул, таких как пептиды, белки и нуклеотиды [9]. ПЭК на основе хитозана и альгинатов при введении в их состав плюронинов в качестве поверхностно-активных веществ, могут использоваться в качестве солюбилизаторов, когда целевое соединение плохо растворимо в воде [10]. Одним из наиболее доступных, возобновляемых и разносторонних природных полимеров является крахмал [11], который состоит из двух полисахаридов: амилозы и амилопектина. Крахмал используется как при создании твёрдых ЛФ, так и в качестве стабилизатора суспензий и эмульсий. На основе карбоксиметилкрахмала создана ЛФ мезаламина для его направленной доставки в кишечник [12]. При использовании карбоксиметилкрахмала с высоким содержанием амилозы в качестве вспомогательных веществ (ВВ) созданы таблетированные ЛФ с контролируемым высвобождением активного компонента [13]. Одним из недостатков этих исследований является отсутствие данных о возможном взаимодействии природных и модифицированных полисахаридов, например, хитозана или альгинатов, с белками и липидами мембран клеток биологических поверхностей, при котором мембраны клеток биоповерхностей могут существенно менять свой заряд, что влияет на биодоступность лекарственных веществ (ЛВ). Целью работы явилось изучение влияния ряда природных и модифицированных полисахаридов, как вспомогательных веществ, на фармакокинетический профиль нитазола при внутрижелудочном введении кроликам и оценка возможного взаимодействия заряженных полисахаридов с мембранами клеток биоповерхностей методами спиновых и флуоресцентных зондов. Полученные данные позволяют использовать изученные полисахариды в качестве вспомогательных веществ в лекарственных препаратах с регулируемым всасыванием.

Материалы и методы

В качестве флуоресцентного зонда использовали 1-анилинонафталин-8-сульфонат (1,8-АНС) производства "Serva" (ФРГ). Флуоресценцию зонда 1,8-АНС возбуждали излучением с длиной волны 365 нм, а максимум интенсивности флуоресценции наблюдали при 475 нм. Зонд вводили в липосомы из его водного раствора. Конечная концентрация зонда в липосомах составляла 5 мкмоль [14]. Спектры флуоресценции регистрировали на спектрофлуориметре—"Hitachi MPF-2A". Липосомы получали путем ультразвуковой обработки многослойных везикул из фосфатидилхолина с концентрацией 0,05 % на частоте 22 кГц в течение 10-15 мин при 4 °С в 0,1 М трис-буфере с pH 7,2 [15]. Для изучения сродства вспомогательных веществ ВВ к сывороточному альбумину использовали сывороточный альбумин быка (САБ) фирмы "Calbiochem" и "Sigma chem." (США), очищенный от жирных кислот, электрофоретически однородный. Спектры электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) регистрировали на радиоспектрометре фирмы "Bruker"(ФРГ). Для изучения сродства полисахаридов к САБ использовали спиновый зонд – спин меченый прогестерон:

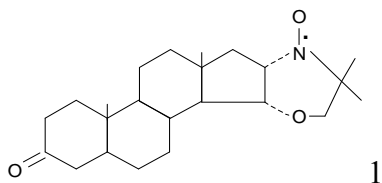


Рис. 1. Спин меченый прогестерон (зонд 1).

Диальдегидкрахмал, хитозан-гель, карбоксиметилкрахмал и другие полисахариды получены в ГНЦЛС согласно [15 – 17]. Изучение фармакокинетики нитазола с различными полисахаридами проводили на кроликах породы шиншила массой 2 – 2,5 кг при введении внутрь шести животных. Кровь отбирали с краевой вены уха, эритроциты осаждали центрифугированием на 3000 об/мин, а плазму отбирали для дальнейшей экстракции нитазола. Экстракцию нитазола из плазмы проводили таким способом. К 1 мл плазмы в физрастворе добавляли 1 мл насыщенного раствора NaCl, 0,1 мл этанола и 10 мл гексана. Смесь встряхивали 15 мин и органический слой удаляли. Затем к водному слою добавляли 10 мл этилацетат, встряхивали 15 мин, центрифугировали при 3000 об/мин. Экстракцию проводили дважды. Органический слой переносили в сосуд для выпаривания и упаривали досуха. Остаток растворяли в 0,5 мл смеси гексан-изопропанол в соотношении 1:1 и вводили в инжектор хроматографа "Миличром-4" со спектрофотометрическим детектором. Детектирование проводили на длине волны 340 нм. Разделение проводили на колонке КАХ-3-62-3. В качестве подвижной фазы использовали смесь гексан - хлороформ - этанол (48: 48: 4). Количественный анализ проводили методом внешнего стандарта. Время удержания нитазола составляло 2,5 мин, что позволяло отделять его от эндогенных субстратов плазмы. Чувствительность метода составляла 0,1 мкг/мл нитазола. Статистическую обработку полученных результатов осуществляли методами вариационной статистики с помощью стандартных пакетов программ Statistica 7 for Windows, Microsoft Excel XP. При сравнении результатов между группами использовали модифицированный параметрический t-критерий Стьюдента для выборок с неравными дисперсиями. Проводили расчет средних величин и стандартного отклонения. Различия считали достоверными при $p < 0.05$.

Результаты и обсуждение

На рис. 2 – 5 представлены фармакокинетические кривые для перорального введения суспензии нитазола с обычным крахмалом и разными природными и модифицированными полисахаридами, а в таблице – основные параметры фармакокинетики для этих кривых. Основные различия полученных кривых состоят в площади под ними (биодоступность), а также в параметрах T_{max} и C_{max} , что приводит к заметному изменению фармакокинетического профиля. Кривая для перорального введения суспензии нитазола с крахмалом характеризуется длительным всасыванием нитазола в желудке и тонком кишечнике с $T_{max}=5$ ч, элиминацией его из организма животного с $T_{0,5}=2,2$ ч и временем удержания в организме $MRT=6$ ч и абсолютной биодоступностью 58 % (таблица, рис. 2). При переходе нитазола к тонкому кишечнику с повышением pH эта молекула становится нейтральной и ее биодоступность заметно повышается. Анализ в плазме возможных метаболитов нитазола показал их отсутствие. Введение в суспензию нитазола карбоксиметилкрахмала резко меняет и форму, и параметры фармакокинетической кривой: концентрация нитазола в плазме повышается на порядок, пиковая концентрация нитазола наблюдается уже на 15-й минуте, а абсолютная биодоступность нитазола составляет 98 % и свидетельствует о полном и быстром его всасывании в системный кровоток на уровне внутривенного введения нитазола. При введении таблеток нитазола с карбоксиметилкрахмалом животным, уровень нитазола в крови заметно меньше, время удержания его в организме составляло 6,9 ч, а абсолютная биодоступность равнялась 53%, что почти в 2 раза ниже, чем для суспензии нитазола с

карбоксиметилкрахмалом (таблица). Карбоксиметилкрахмал, как вспомогательное вещество, может быть использовано при создании лекарственных препаратов с быстрым всасыванием фармакологически активного ингредиента (ФАИ), имеющего в молекуле атом с положительным зарядом, например, атома азота.

На рис. 2 представлены сравнительные кривые для суспензии нитазола с крахмалом и диальдегидкрахмалом.

Присутствие диальдегидкрахмала в суспензии приводит к быстрому всасыванию нитазола в системный кровоток с $T_{max} = 1$ ч и постепенной элиминации его из организма животного с $\sim T_{0,5} = 7$ ч. Время удержания нитазола в организме составляло ~ 11 ч по сравнению с шестью часами для крахмала, а абсолютная биодоступность составляла 83,7%. Фармакокинетический профиль для суспензии нитазола с диальдегидкрахмалом соединяет в себе быстрое всасывание нитазола и длительное время удерживания его в организме животного и в этом смысле есть промежуточным между суспензиями нитазола с крахмалом и карбоксиметилкрахмалом. Наблюдается корреляция между наличием и величиной отрицательного заряда в полимере крахмала и увеличением биодоступности нитазола – скорости всасывания, оцениваемой по t_{max} и площади под кривой AUC. По-видимому, изменение биодоступности нитазола в присутствии производных крахмала связано с ион-ионным или ион-дипольным взаимодействием положительно заряженной иминной группы нитазола и отрицательно заряженных групп производных крахмала. Очевидно, в механизме всасывания нитазола лимитирующей стадией является стадия растворения нитазола в желудке.

Таблица. Параметры фармакокинетики нитазола при пероральном введении кроликам совместно со вспомогательными веществами в дозе 50 мг/кг

Вспомогательное вещество	Лекарственная форма	T_{max} , ч	C_{max} , мкг/мл	$T_{1/2}$, ч	$AUC^{0 \rightarrow \infty}$, мкг·ч/мл	MRT, ч	V, л	F, %
Крахмал	Суспензия	5	19,3±3,3	2,22±0,19	150±23,4	6,0±0,78	2,66±0,31	8
	Таблетки	6	16,8±1,6	1,50±0,17	142,3±15,2	7,0±0,65	1,9 ± 0,2	4,9
Карбоксиметилкрахмал	Суспензия	0,25	168±8,5	0,95±0,08	270,2±8,6	1,47±0,08	0,63±0,07	8
	Таблетки	6	16,8±2,1	1,5±0,16	137,3±15,2	6,9±0,78	1,96±0,25	3
Диальдегидкрахмал	Суспензия	1	17,6±1,5	7,48±0,67	216,9±19,6	11,2±1,05	6,22±0,78	3,7
Альгинат натрия	Суспензия	2	29,4±2,4	1,43±0,18	148,5±12,6	3,47±0,31	1,74±0,16	7,3
	Таблетки	6	24,0±3,2	2,45±0,32	177,2±24,8	6,5±0,76	2,50±0,21	8,4
Хитозан	Суспензия	7	11,3±1,6	5,4±0,61	157,5±16,9	10,2±1,4	6,20±0,75	0,8

*F-абсолютная биодоступность в процентах.

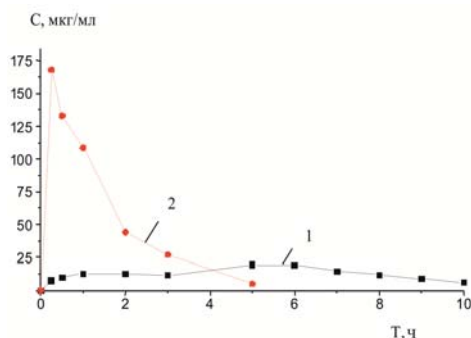


Рис. 2. Кинетика изменения концентрации нитазола в плазме крови кроликов при пероральном введении в дозе 50 мг/кг суспензии с крахмалом (1) и суспензии карбоксиметилкрах-малом (2).

В случае введения животным суспензии нитазола с хитозаном кривая для нитазола имеет вид плато и характеризуется более низким уровнем нитазола в плазме на всем протяжении времени, а также длительным и равномерным нахождением его в крови (см. рис. 3). T_{max} составляло 7 ч, а время удерживания MRT нитазола составляло ~10 ч. Абсолютная биодоступность нитазола с хитозаном составляла 60,8 %. Таким образом, хитозан, как вспомогательное вещество препятствует быстрому всасыванию нитазола и может быть использован для создания пролонгированных лекарственных препаратов.

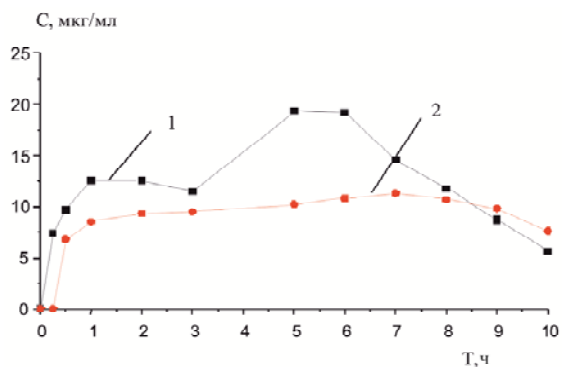


Рис. 3. Кинетика изменения концентрации нитазола в плазме крови кроликов при пероральном введении в дозе 50 мг/кг суспензий с крахмалом (1) и хитозаном (2).

Возможно, что механизмы уменьшения биодоступности нитазола под влиянием хитозана связаны с первичным процессом адгезии полимерной макромолекулы хитозана на поверхности слизистой кишечника, а потом в отталкивании положительно заряженных молекул нитазола от положительно заряженных аминогрупп макромолекулы хитозана, который находится на поверхности желудочно-кишечного тракта.

Анализ кривых нитазола в присутствии альгината натрия показывает (см. рис. 4), что присутствие альгината натрия в суспензии нитазола приводит к заметному изменению фармакокинетического профиля в сравнении с крахмалом – сдвигу T_{max} с 5 ч до 2 ч.

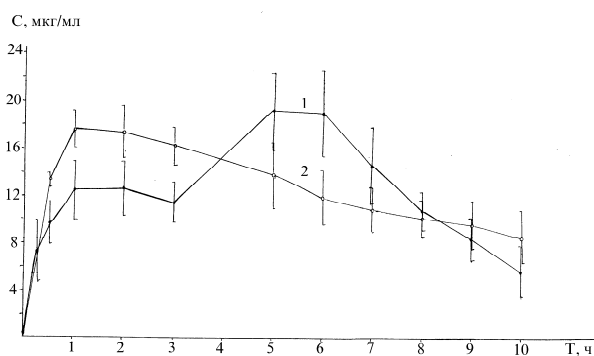


Рис. 4. Кинетика изменения концентрации нитазола в плазме крови кроликов при пероральном введении в дозе 50 мг/кг суспензий с крахмалом (1) и альгинатом натрия (2).

Однако площадь под кривой и абсолютная биодоступность нитазола в этом случае практически совпадает с аналогичными значениями для суспензии нитазола с крахмалом и составляет 57,3 %. Альгинат натрия также, как и карбоксиметилкрахмал имеет остатки отрицательно заряженных карбоксильных групп, однако его присутствие в суспензии нитазола не приводит к такому сильному увеличению скорости всасывания нитазола в кровь, как для карбоксиметилкрахмала. Возможно это связано со способностью альгината обволакивать поверхность слизистой желудочно-кишечного тракта [21]. Фармакокинетическая кривая для таблеток нитазола с альгинатом в отличие от суспензии имеет $T_{max} = 6$ ч и $MRT = \sim 6$ ч, что вдвое больше, чем для суспензии нитазола с альгинатом. Мы предположили, что разница между фармакокинетическими кривыми для таблеток и суспензии нитазола с альгинатом состоит в трансформации альгината в кислой среде желудка в водонерастворимую альгиновую кислоту на поверхности таблеток, что мешает высвобождению нитазола из таблеток.

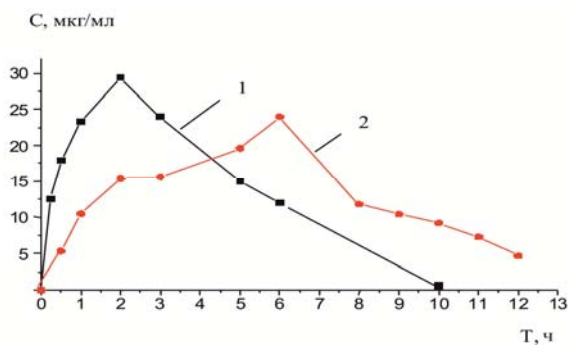


Рис. 5. Кинетика нитазола в плазме крови кроликов при пероральном введении суспензии с альгинатом натрия (1) и таблеток с альги-натом натрия (2) в дозе 50 мг/кг.

Исследования способности альгинатов взаимодействовать с белками и липидами мембран биологических поверхностей поможет выяснить новые аспекты механизмов влияния полисахаридов на фармакокинетические профили ЛВ. Нами было проведено исследование связывания альгината натрия с макромолекулой САБ и липидами липосом методом спиновых зондов. Спектры ЭПР спин меченого прогестерона в растворе САБ представляют суперпозицию широкого и узкого сигналов ЭПР, которые соответствуют зонду, иммобилизованному в гидрофобной полости поверхности САБ, и зонду, осуществляющему броуновскую вращательную диффузию в воде [18]. Добавление крахмала к раствору САБ не привело к изменению в спектрах ЭПР меченого САБ, что свидетельствует об отсутствии взаимодействия фрагментов молекулы крахмала с гидрофобной полостью макромолекулы САБ. Добавление окисленной целлюлозы к раствору САБ приводило к слабым изменениям в спектрах ЭПР, а добавление альгината натрия (0.5 %) заметно увеличивало интенсивность узкой компоненты спектра, как и в случае ПЭГ-400 [18], что говорит о взаимодействии полимерных цепочек молекулы альгиновой кислоты с макромолекулой САБ. Такое взаимодействие объясняется ион-ионным взаимодействием карбоксильных групп альгиновой кислоты с положительно заряженным остатком лизина, который находится в гидрофобной полости САБ [19]. Аналогичные результаты получены при изучении сродства альгината натрия к липосомам из фосфатидилхолина (рис. 6). На рис. 6 по оси ординат отложена условная единица интенсивности флуоресценции зонда F. Добавление ко взвеси липосом альгината натрия приводило к небольшому снижению флуоресценции отрицательно заряженного зонда 1,8-АНС в липосомах, связанного с вытеснением зонда в воду молекулами альгината в воду и, возможно, с увеличением отрицательного заряда на липосомах при связывании альгината и отталкивания зонда от мембраны липосом. Слабое взаимодействие альгината с липосомами можно объяснить гидрофильными свойствами альгинатов - для эффективного взаимодействия вспомогательных веществ с липидами мембран ион-ионного взаимодействия их молекул с полярной головкой фосфолипида недостаточно и необходимо дополнительное связывание гидрофобных фрагментов молекулы с алкильными цепочками фосфолипидов.

Такая ситуация может реализоваться, когда молекула имеет бифильную природу. Использование альгинатов в Японии в качестве противоязвенного препарата обволакивающего действия для детей соответствует полученным нами данным о способности альгинатов взаимодействовать с белками и липидами мембран клеток биоповерхностей. Этим можно объяснить эффект куппирования желудочных кровотечений с помощью альгинатов [20].

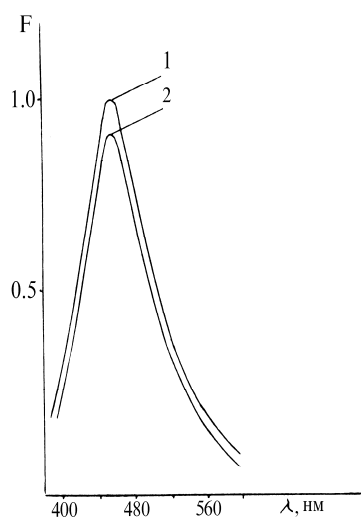


Рис. 6. Спектр флуоресценции зонда 1.8 – АНС: 1 – в суспензии липосом, 2 – в присутствии альгината натрия (1 %).

Выводы

Изучена фармакокинетика нитазола при пероральном введении кроликам в виде суспензии и таблеток совместно с рядом природных и модифицированных полисахаридов. Полученные данные демонстрируют разнообразные фармакокинетические профили для нитазола: для суспензии нитазола с крахмалом наблюдается длительное всасывание нитазола с $T_{\max}=5$ ч, постепенной элиминацией его из организма с $T_{0,5}=2,2$ ч, временем удержания в организме $MRT=6$ ч и абсолютной биодоступностью 58 %; для суспензии нитазола с карбоксиметилкрахмалом всасывание нитазола резко увеличивается $T_{\max}=15$ мин, концентрация нитазола в плазме повышается на порядок, биодоступность нитазола составляет 98 %; для суспензии нитазола с диальдегидкрахмалом наблюдалось быстрое всасыванию нитазола с $T_{\max} = 1$ ч постепенная элиминации нитазола с $T_{0,5} = 7,4$ ч, время удержания нитазола в организме составляло ~ 11 ч по сравнению с шестью часами для крахмала, а биодоступность составляла 83,7%. Фармакокинетический профиль с диальдегидкрахмалом является промежуточным между суспензиями нитазола с крахмалом и карбоксиметилкрахмалом; для суспензии нитазола с хитозаном кривая имеет вид плато с более низким уровнем нитазола в плазме, $T_{\max}=7$ ч, а $MRT=\sim 10$ ч, биодоступность равна 60,8 %; для суспензии нитазола с альгинатом по сравнению с крахмалом наблюдается сдвиг T_{\max} с 5 ч до 2 ч с сохранением биодоступности; для таблеток нитазола с альгинатом в отличие от суспензии $T_{\max}=6$ ч и $MRT=\sim 6,5$ ч, что вдвое больше, чем для суспензии нитазола с альгинатом. Было высказано предположение, что этот эффект объясняется переходом альгината в кислой среде желудка в водонерастворимую альгиновую кислоту на поверхности таблеток, что мешает высвобождению нитазола из таблеток.

Методом спиновых зондов показано, что в отличие от крахмала и окисленной целлюлозы альгинат натрия (0.5 %) способен взаимодействовать с макромолекулой сывороточного альбумина, вытесняя спин-меченый прогестерон из полости альбумина, что объясняется ион-ионным взаимодействием карбоксильных групп альгиновой кислоты с положительно заряженным остатком лизина, находящегося в полости альбумина. Методом флуоресцентных зондов показано взаимодействие альгината (1 %) с мембраной липосом – вытеснение флуоресцентного зонда из мембраны в воду макромолекулами альгината при связывании их с липосомами. Изученные природные и модифицированные полисахариды могут быть использованы в качестве вспомогательных веществ в лекарственных препаратах с регулируемым всасыванием.

Литература

1. *Boddohi S., Moore N., Johnson P.A., Kipper M.J.* Polysaccharide-based polyelectrolyte complex nanoparticles from chitosan, heparin, and hyaluronan // *Biomacromol.* – 2009. – V. 10. №6 – P. 1402–1409.
2. *Mi F.-L., Tan Y.-C., Liang H.-C. et. al.* In vitro evaluation of a chitosan membrane cross-linked with genipin // *J. Biomater. Sci., Polym. Ed.* – 2001. – V. 12. №8. – P. 835–850.
3. *Shi J., Liu X., Shang J. Y., Cao S.* Biomaterialized polysaccharide alginate membrane for multi-responsive controlled drug delivery // *J. Membrane Sci.* – 2010. – V. 352. №1. – P. 262–270.
4. *Chen T.W., Chang S.J., Niu G.C.-C., Hsu Y.T., Kuo S.M.* Alginate-coated chitosan membrane for guided tissue regeneration // *J. Appl. Polym. Sci.* – 2006. – V. 102. №5. – P. 4528–4534.
5. *George M., Abraham T.E.* Polyionic hydrocolloids for the intestinal delivery of protein drugs: alginate and chitosan – a review // *J. Controlled Release.* – 2006. – V. 114. №1. P.1–14.
6. *Luo Y., Wang Q.* Recent development of chitosan-based polyelectrolyte complexes with natural polysaccharides for drug delivery // *Int. J. Biol. Macromol.* – 2014. – V. 64. – P. 353–367.
7. *Sxther H.V., Holme H.K., Maurstad G. et. al.* Polyelectrolyte complex formation using alginate and chitosan // *Carbohydr. Polym.* – 2008. – V. 74. №4. – P.813–821.
8. *Liu H.J., Li P., Wei Q.* Magnetic N-succinyl chitosan/alginate beads for carbamazepine delivery // *Drug Dev. Ind. Pharm.* – 2010. – V. 36. №11 – P. 1286–1294.
9. *Zhang Y., Wei W., Lv P. et. al.* Preparation and evaluation of alginate–chitosan microspheres for oral delivery of insulin // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* – 2011. – V. 77. №1. – P. 11–19.
10. *Das R.K., Kasoju N., Bora U.* Encapsulation of curcumin in alginate-chitosan-pluronic composite nanoparticles for delivery to cancer cells // *Nanotech. Biol. Med.* – 2010. – V. 6. №1 – P. 153–160.
11. *Assaad E., Mateescu M.A.* The influence of protonation ratio on properties of carboxymethyl starch excipient at various substitution degrees: Structural insights and drug release kinetics // *Int. J. Pharm.* – 2010. – V. 394. №1. – P. 75–84.
12. *Friciu M.M., Canh Le T., Ispas-Szabo P., Mateescu M.A.* Carboxymethyl starch and lecithin complex as matrix for targeted drug delivery: I. Monolithic Mesalamine forms for colon delivery // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* – 2013. – V. 85. №3. – P. 521–530.
13. *Calinescu C., Nadeau É., Mulhbachter J., Fairbrother J.M., Mateescu M.A.* Carboxymethyl high amylose starch for F4 fimbriae gastro-resistant oral formulation // *Int. J. Pharm.* – 2007. – V. 343. №1. – P. 18 – 25.
14. *Владимиров Ю.А., Добрецов Г.Е.* Флуоресцентные зонды в исследовании биологических мембран // М.: Наука. – 1980. – 320 с.
15. *Иванов Л.В., Орлова И.Н.* Биофармацевтические исследования, направленные на оптимизацию состава, свойств и пути введения лекарственных препаратов // В сб. "Технология и стандартизация лекарств". – 2000. – Т. 2. – С. 558–615.
16. Пат. 60-137902 *Масаеси У., Куэтака К., Исихико Я. и др.* Производство диальдегидного крахмала. – 1985.
17. *Георгиевский В.П., Оридорога В.А., Новик И.И. и др.* Создание новых вспомогательных химико-фармацевтических веществ и медицинских изделий // *Фармаком.* – 1998. – №6. – С. 25–29.
18. *Иванов Л.В., Картель Н.Т.* Характеризация реологических свойств поверхности нанообъектов методом спиновых зондов // *Поверхность.* – 2012. – Вып. 4. №19. – С. 334–348.
19. *Сергеев П.В.* Биохимическая фармакология // М.: Высш. шк. – 1982. – 343 с.
20. *Seale R.* Alginates // *Carbohydr. Res.* – 1982. – V. 110. – P. 101–112.

21. Пат. 6190692 Bussetti C., Crimella T. Time-specific controlled release capsule formulations and method of preparing same – 2001.

References

1. Boddohi S., Moore N., Johnson P.A., Kipper M.J. Polysaccharide-based polyelectrolyte complex nanoparticles from chitosan, heparin, and hyaluronan. *Biomacromol.* 2009. **10**(6): 1402.
2. Mi F.-L., Tan Y.-C., Liang H.-C. et. al. In vitro evaluation of a chitosan membrane cross-linked with genipin. *J. Biomater. Sci., Polym. Ed.* 2001. **12**(8): 835.
3. Shi J., Liu X., Shang S. Y., Cao S. Biomineralized polysaccharide alginate membrane for multi-responsive controlled drug delivery. *J. Membrane Sci.* 2010. **352**(1): 262.
4. Chen T.W., Chang S.J., Niu G.C.-C., Hsu Y.T., Kuo S.M. Alginate-coated chitosan membrane for guided tissue regeneration. *J. Appl. Polym. Sci.* 2006. **102**(5): 4528.
5. George M., Abraham T.E. Polyionic hydrocolloids for the intestinal delivery of protein drugs: alginate and chitosan – a review. *J. Controlled Release.* 2006. **114**(1): 1.
6. Luo Y., Wang Q. Recent development of chitosan-based polyelectrolyte complexes with natural polysaccharides for drug delivery. *Int. J. Biol. Macromol.* 2014. **64**: 353.
7. Sxther H.V., Holme H.K., Maurstad G. et. al. Polyelectrolyte complex formation using alginate and chitosan. *Carbohydr. Polym.* 2008. **74**(4): 813.
8. Liu H.J., Li P., Wei Q. Magnetic N-succinyl chitosan/alginate beads for carbamazepine delivery. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2010. **36**(11): 1286.
9. Zhang Y., Wei W., Lv P. et. al. Preparation and evaluation of alginate—chitosan microspheres for oral delivery of insulin. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2011. **77**(1): 11.
10. Das R.K., Kasoju N., Bora U. Encapsulation of curcumin in alginate-chitosan-pluronic composite nanoparticles for delivery to cancer cells. *Nanotech. Biol. Med.* 2010. **6**(1): 153.
11. Assaad E., Mateescu M.A. The influence of protonation ratio on properties of carboxymethyl starch excipient at various substitution degrees: Structural insights and drug release kinetics. *Int. J. Pharm.* 2010. **394**(1): 75.
12. Friciu M.M., Canh Le T., Ispas-Szabo P., Mateescu M.A. Carboxymethyl starch and lecithin complex as matrix for targeted drug delivery: I. Monolithic Mesalamine forms for colon delivery. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2013. **85**(3): 521.
13. Calinescu C., Nadeau É., Mulhbachter J., Fairbrother J.M., Mateescu M.A. Carboxymethyl high amylose starch for F4 fimbriae gastro-resistant oral formulation. *Int. J. Pharm.* 2007. **343**(1): 18.
14. Vladimirov Yu.A., Dobretsov G.E. Fluorescent probes in the study of biological membranes. *M.: Science.* 1980. 320. [in Russian].
15. Ivanov L.V., Orlova I.N. Biopharmaceutical studies aimed at optimizing the composition, properties and routes of administration of drugs. *In Sat. "Technology and standardization of drugs."* 2000. **2**: 558. [in Russian].
16. Pat. 60-137902 Masayoshi U., Kietaka K., Isihiko Y. et al. Production of dialdehyde starch. 1985. [in Russian].
17. Georgievsky V.P., Oridorog V.A., Novik I.I. et al. The creation of new auxiliary chemical and pharmaceutical substances and medical devices. *Farmakom.* 1998. **6**: 25. [in Russian].
18. Ivanov L.V., Cartel N.T. Characterization of the rheological properties of the surface of nanobioobjects by the method of spin probes. *Surface.* 2012. **4**(19): 334. [in Russian].
19. Sergeev P.V. Biochemical pharmacology. *M.: Higher. School.* 1982. 343. [in Russian].
20. Seale R. Alginates // *Carbohydr. Res.* 1982. **110**: 101.
21. Pat. 6190692 Bussetti C., Crimella T. Time-specific controlled release capsule formulations and method of preparing same. 2001. [in Russian].

ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ РЯДУ ПРИРОДНИХ І МОДИФІКОВАНИХ ПОЛІСАХАРИДІВ НА БІОДОСТУПНІСТЬ І ФАРМАКОКІНЕТИЧНИЙ ПРОФІЛЬ НИТАЗОЛА ПРИ ПЕРОРАЛЬНОМУ ВВЕДЕННІ КРОЛИКАМ

Л.В. Іванов¹, Н.Т. Картель¹, Е.В. Щербак², В.Г. Кравченко³

¹Інститут хімії поверхні ім. О.О. Чуйка Національної академії наук України, вул. Генерала Наумова, 17, Київ, 03164, Україна, e-mail: nikar@kartel.kiev.ua;

²Харківська державна зооветеринарна академія, вул. Академічна, 1, смт. Мала Данилівка, Дергачівський район, Харківська обл., 62341, Україна, e-mail: info@hdzva.edu.ua;

³Українська медична стоматологічна академія, вул. Шевченка 23, Полтава, 36011. Україна

Вивчено фармакокінетику нитазолу при пероральному введенні кроликам у вигляді суспензії або таблеток спільно з рядом природних і модифікованих полісахаридів. Отримані криві демонструють різноманітність фармакокінетичних профілів: для суспензії нитазолу з карбоксиметілкрахмалем спостерігається швидке всмоктування нитазолу ($T_{max} = 15$ хв), концентрація нитазолу в плазмі на порядок вище, ніж для суспензії нитазолу з крохмалем, біодоступністю нитазолу 98 %, як при внутрішньовенному введенні; для суспензії нитазолу з діальдегідкрахмалем спостерігається швидке всмоктування нитазолу з $T_{max} = 1$ год, поступова елімінації з $T_{0,5} = \sim 7$ год, час утримання нитазолу в організмі $MRT = \sim 11$ год в порівнянні з 6 год для крохмалю, біодоступність становила 83,7 %; для суспензії нитазолу з хітозаном крива має вигляд плато, $T_{max} = 7$ год, $MRT = \sim 10$ год. Біодоступність нитазолу з хітозаном становила 60,8 %; для суспензії нитазолу з альгінатом крива має $T_{max} = 2$ год і біодоступність 57,3 %; крива для таблеток нитазолу з альгінатом має $T_{max} = 6$ год і $MRT = \sim 6,5$ год, що вдвічі більше, ніж для суспензії нитазолу з альгінатом. Було припущено, що це пояснюється переходом альгінату в кислому середовищі шлунка в водонерозчинною альгінову кислоту на поверхні таблеток, що заважає вивільненню нитазолу з таблеток. Методами спінових і флуоресцентних зондів показано, що на відміну від крохмалю і окисленої целюлози альгінат натрію здатний зв'язуватися з макромолекулою сироваткового альбуміну бика і мембраною ліпосом з фосфатидилхолину, витісняючи спінові або флуоресцентні зонди з порожнини САБ і ліпідів мембран ліпосом. Вивчені природні і модифіковані полісахариди можуть бути використані в якості допоміжних речовин в лікарських препаратах з регульованим всмоктуванням.

Ключові слова: природні і модифіковані полісахариди, фармакокінетичний профіль, параметри фармакокінетики, методи спінових і флуоресцентних зондів

STUDY OF THE EFFECT OF A NUMBER OF NATURAL AND MODIFIED POLYSACCHARIDES ON THE BIOAVAILABILITY AND PHARMACOKINETIC PROFILE OF NITAZOLE WHEN ADMINISTERED ORALLY TO RABBITS

L.V. Ivanov¹, N.T. Kartel¹, E.V. Sherbak², V.G. Kravchenko³

¹*Chuyko Institute of Surface Chemistry of National Academy of Sciences of Ukraine, 17 General Naumov Str., Kyiv, 03164, Ukraine, e-mail: nikar@kartel.kiev.ua;*

²*Veterinary Academy, Academic Str., smt. Malaya Danilovka, Dergachevsky district, Kharkiv region, 62341, Ukraine, e-mail: info@hdzva.edu.ua;*

³*Ukrainian Medical Dental Academy, Poltava Ukrainian Medical Dental Academy, str. Shevchenko 23, Poltava, 36011, Ukraine*

The pharmacokinetics of nitazole was studied after oral administration to rabbits in the form of a suspension or tablets together with a number of natural and modified polysaccharides. The obtained curves demonstrate a variety of pharmacokinetic profiles: for the suspension of nitazole with carboxymethyl starch, rapid absorption of nitazole is observed ($T_{max}=15$ min), The concentration of nitazole in plasma is an order of magnitude higher than for suspension of nitazole with starch, the bioavailability of nitazole is 98 %, as with intravenous administration; for a suspension of nitazol with dialdehyde starch, rapid absorption of nitazole with $T_{max} = 1$ hour is observed, gradual elimination with $T_{0.5} = 7.4$ hours, the retention time of nitazole in the body is $MRT = 11.16$ hours compared to 6 hours for starch, bioavailability was 83.7 %; for nitazol suspension with chitosan, the curve has the form of a plateau, $T_{max} = 7$ hours, $MRT = 10.16$ hours. The bioavailability of nitazole with chitosan was 60.8 %; for a suspension of nitazol with alginate, the curve has $T_{max} = 2$ hours and bioavailability of 57.3 %; the curve for nitazol tablets with alginate has $T_{max} = 6$ hours and $MRT = 6.49$ hours, which is twice as much as for a suspension of nitazole with alginate. It was suggested that this is due to the transition of alginate in the acidic environment of the stomach into the water-insoluble alginic acid on the surface of the tablets, which prevents the release of nitazole from the tablets. It has been shown by methods of spin and fluorescent probes that, unlike starch and oxidized cellulose, sodium alginate is able to bind to macromolecules of serum bovine albumin and liposome membrane from phosphatidylcholine, displacing spin or fluorescent probes from the cavity of the SAB and lipid liposome membranes. The studied natural and modified polysaccharides can be used as excipients in drugs with controlled absorption.

Keywords: *natural and modified polysaccharides, pharmacokinetic profile, pharmacokinetic parameters, methods of spin and fluorescent probes*