

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ РЯДА ПРИРОДНЫХ И МОДИФИЦИРОВАННЫХ ПОЛИСАХАРИДОВ НА МИКРОВЯЗКОСТЬ МЕМБРАН ЭРИТРОЦИТОВ КРЫС МЕТОДОМ СПИНОВЫХ ЗОНДОВ

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

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

Исходя из собственных данных относительно фармакокинетики нитазола при его пероральном введении кроликам проанализированы различные аспекты его использования в качестве вспомогательных веществ при создании лекарственных форм с регулируемым всасыванием крахмала, карбоксиметилкрахмала, диалдегидкрахмала, альгината натрия и хитозана. Выполненный анализ фармакокинетических кривых выявил корреляцию между наличием и величиной отрицательного заряда в полимере производных крахмала с одной стороны и увеличением биодоступности нитазола с другой – скорости всасывания, оцениваемой по t_{max} и из уравнений, описывающих кривые в рамках одночастевой модели со всасыванием. Можно предположить, что 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.

Так как всасывание нитазола может также зависеть от микровязкости мембран клеток стенки желудка, изучено влияние вышеуказанных полисахаридов на микровязкость мембран эритроцитов, как модельных клеток. В работе выявлено заметное влияние только хитозана на микровязкость мембран эритроцитов (образование полиэлектролитного комплекса (ПЭК)), при котором происходила некоторая иммобилизация конформационной подвижности липидного бислоя мембран клеток при связывании противоположно заряженного хитозана с поверхностью мембран эритроцитов. Остальные отрицательно заряженные полисахариды существенно не влияли на микровязкость мембран, видимо из-за процессов электростатического отталкивания от клеток эритроцитов. Совокупность полученных данных расширило наши знания о механизмах возможного влияния высокомолекулярных полисахаридов на биодоступность различных лекарственных веществ (ЛВ) при создании препаратов с регулируемым всасыванием.

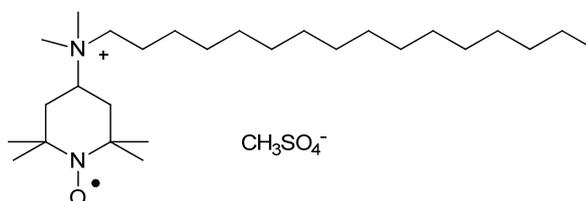
Ключевые слова: фармакокинетика нитазола, кролики, производные крахмала, полисахариды, микровязкость мембран, биодоступность, скорость всасывания, препараты с регулируемым всасыванием.

Ранее нами опубликована работа, в которой изучается влияние высокомолекулярных полисахаридов и их производных (вспомогательные фармацевтические вещества) на биодоступность и параметры фармакокинетики нитазола при его пероральном введении кроликам [1]. В статье представлены экспериментальные данные относительно разнообразных фармакокинетических профилей для нитазола при использовании различных высокомолекулярных полисахаридов в качестве фармацевтических вспомогательных веществ (ФВВ). В то же время, в статье окончательно не был проведен анализ закономерностей, по которым присутствие разных по заряду производных крахмала влияет на скорость всасывания нитазола в желудке животных. Остается также открытым вопрос о непосредственном влиянии на кинетику всасывания нитазола микровязкости мембран клеток стенки желудка, т.е. плотности упаковки фосфолипидов в мембране клеток.

Целью данной работы явилось выявление возможной корреляции между наличием и величиной отрицательного заряда в полимерах производных крахмала и увеличением биодоступности нитазола – скорости всасывания, оцениваемой по t_{max} и из уравнений, описывающих кривые в рамках одночастевой модели со всасыванием. Кроме этого ставилась задача оценки влияния ряда полисахаридов и их производных на микровязкость мембран эритроцитов крыс, как модельных клеток, от которой также может зависеть скорость всасывания нитазола в желудке животных. Микровязкость мембран клеток является одним из важных структурных параметров мембран клеток. От нее непосредственно зависит проницаемость мембран (скорость всасывания веществ), ферментативная активность мембранных ферментов, структура и работа ионных каналов, биодоступность лекарственных веществ (ЛВ), скорость прохождения нервного импульса. В работе не определяли абсолютные значения микровязкости мембран эритроцитов, а оценивали относительные изменения микровязкости мембран в присутствии ряда высокомолекулярных вспомогательных веществ.

Методическая часть

В работе использовался метод спиновых зондов, согласно которому из спектров электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) стабильных нитроксильных радикалов с липофильным органическим заместителем, что позволяет им попасть в липидный слой мембран эритроцитов, оценивали время корреляции броуновской вращательной диффузии зондов в мембране клеток в присутствии полисахаридов. Для изучения микровязкости мембран эритроцитов в присутствии полисахаридов был выбран спиновый зонд на основе пальмитиновой кислоты с нитроксильным центром, который в своем составе имеет четвертичный аммониевый фрагмент [4-(N,N-диметил-N-гексадециламмоний) -ТЕМПО]. Этот зонд может рассматриваться как ионогенное ПАВ:



Введение зонда в водную взвесь эритроцитов осуществляли добавлением его концентрированного раствора в ДМСО таким образом, чтобы конечная концентрация ДМСО во взвеси эритроцитов была в пределах 0,5 – 1 %.

Регистрацию спектров ЭПР осуществляли на радиоспектрометре «ESR Spectrometer CMS8400». Оценка микровязкости мембран эритроцитов проводилась на основе обработки интенсивности и ширины линий триплета ЭПР-спектров нитроксильных

радикалов – спинового зонда, находящегося в липидном бислое мембран эритроцитов [2, 3]. Для расчета времени корреляции броуновской вращательной диффузии зонда (τ_c) в мембране эритроцитов используются такие характеристики спектров: ширина центральной компоненты (ΔH_0), интенсивности компонентов спектра ЭПР (h_0, h_{+1}, h_{-1}) с магнитным квантовым числом ядра ^{14}N ($M = 0, +1, -1$), изотропная константа расщепления ($A_{\text{изо}}$)

$$1/\tau_{c (+1/-1)} = 6,65 \cdot 10^{-10} [(h_{+1}/h_{-1})^{1/2} - 1] \Delta H_{+1} \text{ сек}^{-1}, \quad (1)$$

где: τ_c – время корреляции спинового зонда (время, за которое спиновый зонд поворачивается на 1 радиан, 57°).

Базовым уравнением для оценки вязкости любых сред является уравнение Стокса-Эйнштейна:

$$\tau = 4\pi a^3 \cdot \eta / 3kT, \quad (2)$$

где: τ – время корреляции, η – вязкость среды, a – эффективный радиус частиц [2, 3]. Эритроциты для исследований получали из крови белых крыс-самцов. Для отделения плазмы и лейкоцитов кровь центрифугировали 5 мин при 1500 g. Лейкоцитарную пленку и супернатант удаляли методом аспирации. Осадок эритроцитов трижды отмывали путем центрифугирования при 1500 g на протяжении 3 мин. в 10-кратном объеме фосфатно-солевого буфера (0,15 моль/л NaCl, 0,01 моль/л фосфатный буфер, pH 7,4) и сохраняли при 4°C . Растворы или взвеси изучаемых вспомогательных веществ готовили на средах суспендирования эритроцитов и покапельно вносили в суспензии клеток при постоянном перемешивании при температуре 0°C до конечной концентрации. Изучали производные крахмала, синтезированные в ГНЦЛС [4 – 6]. Для определения места нахождения нитроксильной головки спинового зонда в мембране оценивали полярность микроокружения нитроксильного фрагмента с помощью параметра $A_{\text{изо}}$ [2, 3]. При нахождении нитроксильного радикала в водном окружении $A_{\text{изо}}$ составляет 17 – 17,1 Гс, а в липофильном окружении в мембране – 14 – 14,5 Гс.

Результаты и обсуждение

Согласно [7] для одночастевой модели со всасыванием концентрация ЛВ в основной камере (кровь) в любой момент времени подчиняется уравнению:

$$C(t) = V[\exp(-K_{e1} \cdot t) - \exp(-K_{01} \cdot t)], \quad (3)$$

где V – (доза) $\cdot K_{01}/V_1(K_{01} - K_{e1})$, а K_{01} – константа абсорбции (всасывания), которая характеризует скорость доставки ЛВ из места введения в системный кровоток при внесосудистом способе введения [7]. Например, фармакокинетическая кривая для суспензии нитазола с карбоксиметилкрахмалом (КМК) при его пероральном введении животным отвечает уравнению [4]:

$$C(t) = 359[\exp(-0,73 t) - \exp(-4,26 t)], \text{ где } K_{01} = 4.26. \quad (4)$$

Фармакокинетическая кривая нитазола в присутствии диалдегидкрахмала подчиняется следующему уравнению в рамках одночастевой модели со всасыванием:

$$C(t) = 23,2[\exp(-0,093 t) - \exp(-1,88 t)]. \quad (5)$$

Фармакокинетическая кривая для суспензии нитазола с альгинатом натрия при введении внутрь кроликам соответствует такому уравнению в рамках одночастевой модели:

$$C(t) = 4,27[\exp(-0,485 t) - \exp(-1,1 t)] \quad (6)$$

На практике скорость всасывания ЛВ можно оценивать по времени достижения максимальной концентрации в крови T_{\max} – чем оно меньше, тем скорость всасывания больше. В таблице приведены значения T_{\max} для изучаемых полисахаридов и в ряде случаев значения K_{01} .

Таблица. Параметры спектров ЭПР спинового зонда в мембранах эритроцитов в присутствии производных крахмала и ряда полисахаридов

Образец	$A_{\text{изо}}$ Гц	$\tau_{+1/-1} \cdot 10^9$ сек	T_{\max} час	K_{01}
Эритроциты (контроль)	14,0	6,0±0,30	-	-
Эритроциты+ крахмал	14,1	6,1±0,30	5	-
Эритроциты+ карбоксиметил крахмал	14,0	6,18±0,30	0.25	4.26
Эритроциты+ диальдегидкрахмал	14,0	6,15±0,30	1	1.88
Эритроциты+ альгинат натрия	14,1	6,31±0,30	2	1.1
Эритроциты+ хитозан	14,1	6,54±0,32	7	-

Проведенный нами в данной работе анализ фармакокинетических кривых выявил корреляцию между наличием и величиной отрицательного заряда в полимере производных крахмала и увеличением биодоступности нитазола – скорости всасывания, оцениваемой по t_{\max} и из уравнений, описывающих кривые в рамках одночастевой модели со всасыванием. Можно предположить, что 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.

Так как всасывание нитазола может зависеть также от микровязкости мембран клеток стенки желудка, изучено влияние вышеназванных полисахаридов на микровязкость мембран эритроцитов, как модельных клеток. Следует сразу отметить, что клетки эритроцитов плюс, находящийся в растворе полисахарид, являются для анализа сложной системой – моделирование организма одночастевой моделью со всасыванием (уравнения 4-6) срабатывает, когда фармакокинетическая кривая имеет четкую ветвь всасывания и элиминации ЛВ из организма. Для двугорбой кривой нитазола с крахмалом или кривой для хитозана в виде плато (см. рисунок. 1, г) уравнение 3 будет иметь большие погрешности. Кроме этого примешивается взаимодействие больших заряженных полисахаридов с ЛВ и с поверхностью клеток стенки желудка животных. При этом

отрицательно заряженные клетки эритроцитов могут недостаточно точно моделировать клетки стенки желудка кроликов. Тем не менее, данные таблицы показывают, что для кривых, имеющих четкие ветви всасывания и элиминации (рисунок – а, б, в) наблюдается хорошая корреляция между величиной отрицательного заряда производных крахмала и скоростью всасывания нитазола, оцениваемой по T_{max} и K_{01} .

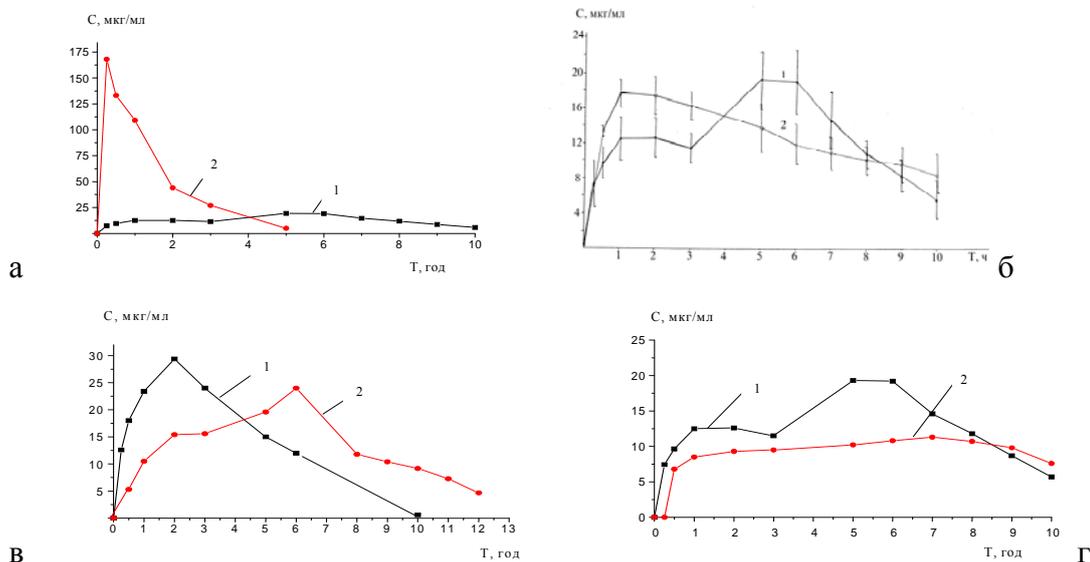


Рисунок. Фармакокинетические кривые нитазола в дозе 50мг/кг в присутствии полисахаридов в дозе 70 мг/кг веса при пероральном введение нитазола кроликам. Полисахариды: а – крахмал (1) и карбоксиметилкрахмал (2), б – крахмал (1) и диальдегидкрахмал (2), в – суспензия альгината натрия (1) и таблетки альгината (2), г – крахмал (1) и хитозан (2)

Фармакокинетическая кривая для перорального введения суспензии нитазола с крахмалом характеризуется медленным всасыванием нитазола в желудке и тонком кишечнике животных с $T_{max} = 5$ час и временем удержания в организме $MRT = 6$ час (рисунок б, 1). Основное всасывание нитазола в тонком кишечнике, очевидно, связано со слабым всасыванием его в кислой среде желудка, где молекула нитазола имеет положительный заряд. При переходе нитазола в тонкий кишечник с увеличенным рН молекула нитазола становится нейтральной и ее биодоступность заметно повышается. Эти результаты согласуются с известными данными о времени нахождения еды в желудке кроликов на протяжении 5 час в отличие от 2 – 3 час у людей.

Карбоксиметилкрахмал имеет 65% карбоксильных групп [4, 6] и, учитывая отрицательный заряд мембран эритроцитов, происходит отталкивание полимера КМК от мембран эритроцитов, о чем также свидетельствуют данные таблицы. В основном КМК в желудке животного идет на связывание с нитазолом и превращении суспензии нитазола в молекулярную форму, что видно в эксперименте *in vitro* по очень быстрому исчезновению мутной суспензии нитазола в присутствии КМК. Микровязкость мембран эритроцитов практически не меняется. Наличие отрицательного заряда у диальдегидкрахмала (35% диальдегидных групп) [4 – 6] приводит к быстрому всасыванию нитазола в кровь с $T_{max} = 1$, однако в несколько меньшей степени, чем для КМК (см. таблицу и рисунок б, 2).

Альгинаты состоят из чередующихся 1 – 4 связанных остатков а-гулурановой и р-маннурановой кислот, за счёт карбоксильных кислотных групп молекул альгинатов приобретают отрицательный заряд и способны электростатически взаимодействовать с различными положительно заряженными катионами, образуя гели [11, 12]. Ранее нами показано, что альгинат натрия эффективно связывается с гидрофобной полостью сывороточного альбумина быка (САБ) и липосомами из фосфатидилхолина [1, 4]. Учитывая отрицательный заряд клеток эритроцитов, альгинат натрия не может связаться с

эритроцитами и влиять на микровязкость мембран этих клеток. Однако альгинат эффективно взаимодействует с нитазолом ($T_{\max} = 2$) и заметно увеличивает всасывание нитазола в системный кровоток. При этом площадь под кривой и абсолютная биодоступность нитазола практически совпадает с аналогичными значениями для суспензии нитазола с крахмалом и составляет 57,3%. Альгинат натрия также, как и КМК имеет карбоксильные группы, однако его присутствие в суспензии нитазола не приводит к такому сильному увеличению скорости всасывания нитазола в кровь, как для КМК. Возможно это связано со способностью альгината обволакивать поверхность слизистой ЖКТ. Этим можно объяснить эффект купирования желудочных кровотечений, когда альгинаты связываются с белковыми и клеточными компонентами крови [13]. Возможно определенная часть альгината идет не на связывание с нитазолом, а на мембраны клеток стенки желудка, т.к. альгинаты проявляют высокие мембранотропные свойства.

В последнее время особый интерес представляют, так называемые, полиэлектролитные комплексы (ПЭК), образующиеся в результате электростатического взаимодействия разноименно заряженных природных биополимеров, например, хитозана и альгината. Описаны ПЭК альгинатов с хитозаном, используемые для создания нанотрубок, нано- и микрочастиц, мазей/гидрогелей, нитей и прочее. [14]. По-видимому, хитозан, способен эффективно взаимодействовать с мембраной эритроцитов и образовывать с эритроцитами такие же ПЭК комплексы за счет электростатического взаимодействия противоположно заряженных больших структур. При этом микровязкость мембран эритроцитов заметно повышается (см. таблицу). В ЖКТ животных это приводит к отталкиванию положительно заряженных нитазола и хитозана друг от друга и блокирование доступа нитазола к стенке желудка (см. рисунок 1 г). В данной работе выявили заметное влияние только хитозана на микровязкость мембран эритроцитов, при котором происходила некоторая иммобилизация конформационной подвижности липидного бислоя мембран клеток при связывании противоположно заряженного хитозана с поверхностью мембран эритроцитов. Остальные отрицательно заряженные полисахариды не влияли на микровязкость мембран, видимо из-за процессов электростатического отталкивания от клеток эритроцитов.

Выводы

На основании собственных данных относительно фармакокинетики нитазола при его пероральном введении кроликам проанализированы различные аспекты использования в качестве вспомогательных веществ при создании лекарственных форм с регулируемым всасыванием крахмала, карбоксиметилкрахмала, диалдегидкрахмала, альгината натрия и хитозана. Проведенный нами анализ фармакокинетических кривых выявил корреляцию между наличием и величиной отрицательного заряда в полимере производных крахмала с одной стороны и увеличением биодоступности нитазола с другой – скорости всасывания, оцениваемой по t_{\max} и из уравнений, описывающих кривые в рамках одночастевой модели со всасыванием. Можно предположить, что изменение биодоступности нитазола в присутствии производных крахмала связана 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.

Так как всасывание нитазола может зависеть также от микровязкости мембран клеток стенки желудка, изучено влияние вышеназванных полисахаридов на микровязкость мембран эритроцитов, как модельных клеток. Однако в работе выявлено заметное влияние только хитозана на микровязкость мембран эритроцитов, при котором происходила некоторая иммобилизация конформационной подвижности липидного

бислоя мембран клеток при связывании противоположно заряженного хитозана с поверхностью мембран эритроцитов. Остальные отрицательно заряженные полисахариды не влияли на микровязкость мембран, видимо из-за процессов электростатического отталкивания от клеток эритроцитов. Совокупность полученных данных расширило наши знания о механизмах возможного влияния высокомолекулярных полисахаридов на биодоступность различных ЛВ при создании препаратов с регулируемым всасыванием.

Литература

1. Влияние ряда природных и модифицированных полисахаридов, как вспомогательных веществ, на биодоступность и фармакокинетический профиль нитазола при пероральном введении кроликам/Л.В. Иванов, Н.Т. Картель, Е.В. Щербак, В.Г. Кравченко//Поверхность. 2019. Вып. 11(26). С. 566-576.
2. Лихтенштейн Г.И. *Метод спиновых меток в молекулярной биологии*. – Москва: Наука, 1974. – 256 с.
3. *Метод спиновых меток. Теория и применения* / Под ред. Л. Берлинера. – Москва: Мир, 1979. – 639 с.
4. Иванов Л.В., Орлова И.Н. Биофармацевтические исследования, направленные на оптимизацию состава, свойств и пути введения лекарственных препаратов // В сб. "Технология и стандартизация лекарств". - Т. 2. - Харьков. - 2000. - С. 558-615.
5. Пат. 60-137902 Япония, МКИ С 08 13 31/18, А 61 М 1/36. Производство диальдегидного крахмала / Уэда Масаеси, Карино Киетака, Ямадзака Исихико и др. (Япония); N 58-244243, Заявл. 26.12.83, Оpubл. 22.07.85.
6. Создание новых вспомогательных химико-фармацевтических веществ и медицинских изделий / Георгиевский В.П., Оридорога В.А., Новик И.И. и др. / Фармаком. - 1998. - N 6. - С. 25-29.
7. Соловьев В.Н., Фирсов А.А., Филлов В.А. Фармакокинетика. - М: Медицина, 1980. - 423 стр.
8. 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—84.
9. 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—530.
10. 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—25.
11. 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—14.
12. Luo Y., Wang Q. Recent development of chitosan-based polyelectrolyte complexes with natural polysaccharides for drug delivery. *Int. J. Biol. Macromol.* 2014; 64: 353—367.
13. Пат. 57-46920, Япония, МКИЗ А 61 К 31/725. Препараты для лечения органов пищеварения / Тайкоку Кодзи, Вада Нобору, Ямада Тиаки и др. (Япония); N 55-122565; Заявл. 3.09.2000 г., Оpubл. 17.03.2002 г.
14. Sexther H.V., Holme H.K., Maurstad G. et. al. Polyelectrolyte complex formation using alginate and chitosan. *Carbohydr. Polym.* 2008; 74: 4: 813—821.

References

1. Study of mechanisms for increasing the biocompatibility of various substances with biological structures using polyethylene glycols using the spin probe method / L.V.

- Ivanov, N.T. Kartel, E.V. Shcherbak, V.G. Kravchenko // *Surface*. 2019. **11**(26). C. 566-576.
2. Liechtenstein G.I. The method of spin labels in molecular biology // *M.: Science*. 1974: 12. [in Russian].
 3. Berliner L. Method of spin labels. Theory and application. *M.: World*. 1979. 639. [in Russian].
 4. Ivanov L.V., Orlova I.N. Biopharmaceutical studies aimed at optimizing the composition, properties and route of administration of drugs. *In Sat. "Technology and standardization of drugs"*. 2000. **2**. 558. [in Russian].
 5. Pat. 60-137902 Masayoshi U., Kietaka K., Isihiko Y. et al. *Production of dialdehyde starch*. 1985. [in Russian].
 6. 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].
 7. Soloviev V.N., Firsov A.A., Filov V.A. Pharmacokinetics. – *M: Medicine*, 1980. – 423 [in Russian].
 8. 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: 75–84.
 9. 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: 521–530.
 10. 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: 18–25.
 11. 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: 1–14.
 12. Luo Y., Wang Q. Recent development of chitosan-based polyelectrolyte complexes with natural polysaccharides for drug delivery. *Int. J. Biol. Macromol.* 2014; **64**: 353–367.
 13. Pat. 57-46920 Japan, MKI3 A 61 K 31/725. Drugs for the treatment of the digestive system / *Taikoku Koji, Wada Noboru, Yamada Chiaki and others (Japan)*; N 55-122565; Appl. 3.09.2000, Publ. 03/17/2002.
 14. Sexther H.V., Holme H.K., Maurstad G. et. al. Polyelectrolyte complex formation using alginate and chitosan. *Carbohydr. Polym.* 2008; **74**: 4: 813–821.

ОЦІНКА ВПЛИВУ ПРИРОДНИХ І МОДИФІКОВАНИХ ПОЛІСАХАРИДІВ НА МІКРОВ'ЯЗКІСТЬ МЕМБРАН ЕРИТРОЦИТІВ ЩУРІВ МЕТОДОМ СПІНОВИХ ЗОНДІВ

Л.В. Іванов¹, Є.В. Щербак², Н.Т. Картель¹

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

На підставі власних даних фармакокінетики нітазолу при його пероральному застосуванні кроликам проаналізовані різні аспекти використання в якості допоміжних речовин при створенні лікарських форм з регульованим всмоктуванням крохмалю, карбоксиметилкрохмалю, діальдегідкрахмалю, альгінату натрію і хітозану. Проведений нами аналіз фармакокінетичних кривих виявив кореляцію між наявністю і величиною негативного заряду в полімері похідних крохмалю і збільшенням біодоступності нітазолу - швидкості всмоктування, що оцінюється за t_{max} і з рівнянь, що описують криві в рамках одночастинної моделі зі всмоктуванням. Можна припустити, що зміна біодоступності нітазолу в присутності похідних крохмалю пов'язана з йон-йонним або йон-дипольним взаємодією позитивно зарядженої імінної групи нітазолу і негативно заряджених груп похідних крохмалю. Очевидно, в механізмі всмоктування нітазолу лімітуючою стадією є стадія розчинення нітазолу в шлунку. Так як всмоктування нітазолу може також залежати від мікров'язкості мембран клітин стінки шлунку, вивчено вплив полісахаридів на мікров'язкість мембран еритроцитів, як модельних клітин. Однак в роботі виявили помітний вплив тільки хітозану на мікров'язкість мембран еритроцитів, при якому відбувалася деяка іммобілізація конформаційної рухливості ліпідного бішару мембран клітин при зв'язуванні протилежно зарядженого хітозану з поверхнею мембран еритроцитів. Решта негативно заряджених полісахаридів істотно не впливали на мікров'язкість мембран, мабуть із-за процесів електростатичного відштовхування від клітин еритроцитів. Сукупність отриманих даних розширило наші знання про механізми можливого впливу високомолекулярних полісахаридів на біодоступність різних ЛВ при створенні препаратів з регульованим всмоктуванням.

Ключові слова: фармакокінетика нітазолу, кролики, похідні крохмалю, полісахариди, мікров'язкість мембран, біодоступність, швидкість всмоктування, препарати з регульованим всмоктуванням

EVALUATION OF THE OF A NUMBER OF NATURAL AND MODIFIED POLYSACCHARIDES ON THE MICROVISCOSITY OF RAT ERYTHROCYTE MEMBRANES USING THE SPIN PROBE METHOD

L.V. Ivanov¹, E.V. Shcherbak², N.T. Kartel¹

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; Veterinary Academy,*

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

Based on the pharmacokinetics of nitazole, proprietary oral administration of the rabbit analyzes various aspects of its use as auxiliary substances in the preparation of dosage forms with controlled absorption of starch, carboxymethyl starch, dialdehyde starch, sodium alginate and chitosan. Our analysis of pharmacokinetic curves revealed a correlation between the presence and magnitude of the negative charge in the polymer of starch derivatives and an increase in the bioavailability of nitazole, the absorption rate estimated by t_{max} and from the equations describing the curves in the framework of the single-particle absorption model. It can be assumed that the change in the bioavailability of nitazole in the presence of starch derivatives is associated with the ion-ion or ion-dipole interaction of the positively charged imine group of nitazole and negatively charged groups of starch derivatives. Obviously, in the mechanism of absorption of nitazole, the limiting stage is the stage of dissolution of nitazole in the stomach. Since the absorption of nitazole may also depend on the microviscosity of the membranes of the cells of the walls of the stomach, the effect of the above polysaccharides on the microviscosity of the membranes of red blood cells as model cells has been studied. However, the work revealed a noticeable effect of only chitosan on the microviscosity of erythrocyte membranes, in which there was some immobilization of the conformational mobility of the lipid bilayer of the cell membranes upon binding of the oppositely charged chitosan to the surface of the erythrocyte membranes. The remaining negatively charged polysaccharides did not significantly affect the microviscosity of the membranes, apparently due to the processes of electrostatic repulsion from red blood cell cells. The totality of the data obtained has expanded our knowledge about the mechanisms of the possible effect of high molecular weight polysaccharides on the bioavailability of various drugs when creating drugs with controlled absorption.

Keywords: pharmacokinetics of nitazole, rabbits, starch derivatives, polysaccharides, microviscosity of membranes, bioavailability, absorption rate, drugs with controlled absorption