

■ РЕФЕРАТИ СТАТЕЙ, ОПУБЛІКОВАНИХ В «CYTOLOGY AND GENETICS», № 2, 2025 р.

UNCOVERING THE EFFECTS OF ALCOHOL ON GREEN TEA POLYPHENOLS RELEASE FROM ALBUMIN NANOPARTICLES

R.T.P. UPPUTURI, L.Ch.P. DHARSHINI,
A.K.A. MANDAL *

Department of Biotechnology, School of Bio Sciences and Technology,
Vellore Institute of Technology, Vellore-632014, Tamil Nadu, India

E-mail: akamandal@rediffmail.com

*Author for correspondence: A.K.A. Mandal,
e-mail: akamandal@rediffmail.com

Alcohol-induced dose dumping is a major concern in modified release formulations. We developed green tea polyphenols encapsulated albumin nanoparticles (GTP-ALB-NPs) to check the key factors governing alcohol-induced dose dumping. GTP-ALB-NPs were prepared from 10 % albumin solution and 5 mg/ml GTP. Nanoparticles were characterized by dynamic light scattering (DLS), atomic force microscopy (AFM) and high-resolution scanning electron microscopy (HR-SEM). Drug solubility, swelling behavior, media uptake, and wettability/contact angle measurement were studied. In vitro drug release was studied in release medium with different quantities of alcohol and release kinetics was determined. The similarity factor (f_2) test was used to assess the dissolving characteristics of drug in both alcoholic and non-alcoholic medium and the corresponding change in the medium was calculated. GTP-ALB-NPs of < 100 nm size were synthesized. GTP became more soluble when the amount of alcohol in the release media was increased. Similar results were witnessed for swelling behavior and the media uptake studies. Contact angle measurements showed all dissolution profiles to be < 90°. Cumulative release of GTP was increased with increase of alcohol in the release medium. Maximum GTP release (~95 %) was observed in PBS with 40 % alcohol in 48 h, showing no dose dumping. The release data followed anomalous mode of drug dissolution and were modelled into zero order kinetics. The six months stability testing conducted at $25 \pm 2^\circ\text{C}$ revealed no significant difference. GTP-ALB-NPs showed a positive effect in alcoholic media compared to nonalcoholic

medium. Increased alcohol proportion increased along with the drug release percentage. GTP-ALB-NPs could be safe with respect to alcohol-induced dose dumping and used as a potent carrier of GTP.

Key words: Albumin nanoparticles, anomalous transport, dose dumping, green tea polyphenols, similarity factor, zero order kinetics

ВИЯВЛЕННЯ ВПЛИВУ АЛКОГОЛЮ НА ВИВІЛЬНЕННЯ ПОЛІФЕНОЛІВ ЗЕЛЕНОГО ЧАЮ З НАНОЧАСТИНОК АЛЬБУМІНУ

Швидке вивільнення дози, спричинене алкоголем, є основною проблемою для препаратів із модифікованим вивільненням. Ми розробили наночастинки альбуміну, інкапсульовані поліфенолами зеленого чаю (GTP-ALB-NP), щоб перевірити ключові фактори, що визначають швидке вивільнення дози, індуковане алкоголем. GTP-ALB-NP готували з 10 % розчину альбуміну та 5 мг/мл поліфенолів зеленого чаю (GTP). Наночастинки були охарактеризовані за допомогою динамічного розсіювання світла (DLS), атомно-силової мікроскопії (AFM) та скануючої електронної мікроскопії з високою роздільною здатністю (HR-SEM). Вивчали розчинність препаратів, поведінку набухання, поглинання середовища та вимірювання змочуваності/контактного кута. Вивільнення препарату *in vitro* вивчали в середовищі вивільнення з різною кількістю спирту та визначали кінетику вивільнення. Для оцінки характеристик розчинення препарату в спиртовому та безалкогольному середовищах використовували тест фактора подібності (f_2) і розраховували відповідну зміну в середовищі. Було синтезовано GTP-ALB-NP розміром < 100 нм. Поліфеноли зеленого чаю ставали більш розчинними при збільшенні кількості спирту в середовищі вивільнення. Аналогічні результати були отримані при дослідженні набухання та поглинання середовища. Вимірювання контактного кута показало, що всі профілі розчинення були < 90°. Кумулятивне вивільнення GTP зростало зі збільшенням вмісту спирту в середовищі вивільнення. Максимальне вивільнення GTP (~95 %) спостерігали в PBS з 40 % вмісту спирту через 48 годин, що свідчить про відсутність швидкого вивільнення дози. Дані вивільнення відповідали аномальному режиму розчинення препарату і були змодельовані в кінетику нульового порядку. Тестування стабіль-

ності впродовж шести місяців, проведене при $25 \pm 2^\circ \text{C}$, не виявило суттєвої різниці. GTP-ALB-NP показали позитивний ефект у спиртовому середовищі порівняно з безалкогольним. Зростання частки алкоголю проходило одночасно зі збільшенням відсотків вивільнення препарату. GTP-ALB-NP можуть бути безпечними для швидкого вивільнення дози, індукованого алкоголем, і використовуватися як потужний переносник GTP.

Ключові слова: наночастинки альбуміну, аномальний транспорт, швидке вивільнення дози, поліфеноли зеленого чаю, фактор подібності, кінетика нульового порядку.

REFERENCES

- Abbasi S, Paul A, Shao W, Prakash S (2011) Cationic albumin nanoparticles for enhanced drug delivery to treat breast cancer: preparation and *in vitro* assessment. *J Drug Deliver* 2012:1–8. <https://doi.org/10.1155/2012/686108>
- Costa P, Lobo JMS (2001) Modelling and comparison of dissolution profiles. *Eur J Pharm Sci* 13(2):123–133. [https://doi.org/10.1016/S0928-0987\(01\)00095-1](https://doi.org/10.1016/S0928-0987(01)00095-1)
- Fadda HM, Mohamed AM, Basit AW (2018) Impairment of the *in vitro* drug release behavior of oral modified release preparations in the presence of alcohol. *Int J Pharmaceut* 360(1–2):171–176. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2008.04.035>
- Fagerberg JH, Al-Tikriti Y, Ragnarsson G, Bergstrom CAS (2012) Ethanol effects on apparent solubility of poorly soluble drugs in simulated intestinal fluid. *Mol Pharmaceut* 9(7):1942–1952. <https://doi.org/10.1021/mp2006467>
- Fagerberg JH, Sjogren E, Bergstrom CAS (2015) Concomitant intake of alcohol may increase the absorption of poorly soluble drugs. *Eur J Pharm Sci* 67:(12–20). <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2014.10.017>
- Hao H, Ma Q, Huang C, He F, Yao P (2013) Preparation, characterization and *in vivo* evaluation of doxorubicin loaded BSA nanoparticles with folic acid modified dextran surface. *Int J Pharmaceut* 444(1–2):77–84. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.01.041>
- Hassanin I, Elzoghby A (2020) Albumin-based nanoparticles: a promising strategy to overcome cancer drug resistance. *Cancer Drug Resist* 3(4):930–946. <https://doi.org/10.20517/cdr.2020.68>
- Huang Y, Yu H, Xiao C (2007) pH sensitive cationic guar gum/poly (acrylic acid) polyelectrolyte hydrogels: swelling and *in vitro* drug release. *Carbohydr Polym* 69(4):774–783. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2007.02.016>
- Jedinger N, Schrank S, Mohr S, Feichtinger A, Khinast J, Roblegg E (2015) Alcohol dose dumping: the influence of ethanol on hot melt extruded pellets comprising solid lipids. *Eur J Pharm Biopharm* 92:83–95. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2015.02.022>
- Khan N, Mukhtar H (2019) Tea polyphenols in promotion of human health. *Nutrients* 11(1):39. <https://doi.org/10.3390/nu11010039>
- Kreye F, Siepmann F, Siepmann J (2011) Drug release mechanism of compressed lipid implants. *Int J Pharmaceut* 404(1–2):27–35. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2010.10.048>
- Lennernas H (2009) Ethanol-drug absorption interaction: potential for a significant effect on the plasma pharmacokinetics of ethanol vulnerable formulations. *Mol Pharmaceut* 6(5):1429–1440. <https://doi.org/10.1021/mp9000876>
- Li C, Zhang D, Guo H, Hao L, Zheng D, Liu G, Shen J, Tian X, Zhang Q (2013) Preparation and characterization of galactosylated bovine serum albumin nanoparticles for liver targeted delivery of oridonin. *Int J Pharmaceut* 448(1):79–86. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.03.019>
- Maderuelo C, Zarzuelo A, Lanao JM (2011) Critical factors in the release of drugs from sustained release hydrophilic matrices. *J Control Release* 154(1):2–19. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2011.04.002>
- Missaghi S, Fegely KA, Rajabi-Siahboomi AR (2009) Investigation of the effects of hydroalcoholic solutions on textural and rheological properties of various controlled release grades of Hypromellose. *AAPS Pharm Sci Tech* 10(1):77–80. <https://doi.org/10.1208/s12249-008-9181-2>
- Moore JW, Flanner HH (1996) Mathematical comparison of dissolution profiles. *Pharma Tech* 20:64–74
- Prakash RT, Mandal AKA (2015) Effect of alcohol on release of green tea polyphenols from casein nanoparticles and its mathematical modeling. *Res J Biotechnol* 10(8):99–104
- Rajan J, Rajan V, Kaur B (2022) Alcohol induced dose dumping in modified release formulations in vivo and in vitro studies: Comprehensive review. *Int J Health Sci* 6(S3):9633–9650. <https://doi.org/10.53730/ijhs.v6nS3.8011>
- Ramesh N, Mandal AKA (2019) Encapsulation of epigallocatechin-3-gallate into albumin nanoparticles improves pharmacokinetic and bioavailability in rat model. *3 Biotech* 9(6):238. <https://doi.org/10.1007/s13205-019-1772-y>
- Ren K, Dusad A, Dong R, Quan L (2013) Albumin as a delivery carrier for rheumatoid arthritis. *Nanomed Nanotechnol* 4:176–178. <https://doi.org/10.4172/2157-7439.1000176>
- Roberts M, Cespi M, Ford JL, Dyas AM, Downing J, Martini LG, Crowley PJ (2007) Influence of ethanol

- on aspirin release from hypromellose matrices. *Int J Pharmaceut* 332:31–37. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2006.09.055>
- Shah VP, Tsong Y, Sathe P, Liu J (1998) *In vitro* dissolution profile comparison-statistics and analysis of the similarity factor, f_2 . *Pharm Res* 15:889–896. <https://doi.org/10.1023/a:1011976615750>
- Smith AP, Moore TW, Westenberger BJ, Doub WH (2010) *In vitro* dissolution of oral modified-release tablets and capsules in ethanolic media. *Int J Pharmaceut* 398(1-2):93–96. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2005.06.010>
- Song J, Lee K, Seong B (2005) Antiviral effect of catechins in green tea on influenza virus. *Antivir Res* 68(2):66–74. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2010.07.031>
- Spada A, Emami J, Tuszynski JA, Lavasanifar A (2021) The uniqueness of albumin as a carrier in nanodrug delivery. *Mol Pharmaceutics* 15(5):1862–1894. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.1c00046>
- Swain T, Hillis WE (1959) The phenolic constituents of *Prunus domestica*. I.—The quantitative analysis of phenolic constituents. *J Sci Food Agric* 10(1):63–68. <https://doi.org/10.1002/jsfa.2740100110>
- Tallei TE, Fatimawali, Niode NJ, Idroes R, Zidan BMRM, Mitra S, Celik I, Nainu F, Agagunduz D, Emran TB, Capasso R (2021) A comprehensive review of the potential use of green tea polyphenols in the management of COVID-19. *Evid Based Complement Alternate Med*. <https://doi.org/10.1155/2021/7170736>
- Upputuri RTP, Mandal AKA (2017) Sustained release of green tea polyphenols from liposomal nanoparticles; release kinetics and mathematical modeling. *Iran J Biotechnol* 15(4):277–283. <https://doi.org/10.15171%2Fijb.1322>
- Verma D, Gulati N, Kaul S, Mukherjee S, Nagaich U (2018) Protein based nanostructures for drug delivery. *J Pharm (Cairo)* 9285854. <https://doi.org/10.1155/2018/9285854>
- Weber C, Coester C, Kreuter J, Langer K (2000) Desolvation process and surface characterization of protein nanoparticles. *Int J Pharmaceut* 194(1):91–102. [https://doi.org/10.1016/s0378-5173\(99\)00370-1](https://doi.org/10.1016/s0378-5173(99)00370-1)
- Zhang J, He B, Qu W, Cui Z, Wang Y, Zhang H, Wang J, Zhang Q (2011) Preparation of the albumin nanoparticle system loaded with both paclitaxel and sorafenib and its evaluation *in vitro* and *in vivo*. *J Microencapsul* 28(6):528–536. <https://doi.org/10.3109/02652048.2011.590614>

Received October 06, 2023
Received November 20, 2024
Accepted March 18, 2025