

DOI: 10.15643/vnpm-2023-43

УЛУЧШЕНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ БАРИЦИТИНИБА С ПОМОЩЬЮ РЯДА ПЛЮРОНИКОВ

Гарибян А.А.

*Институт химии растворов им. Г.А.Крестова РАН,
лаборатория «Химия олигосахаридов и функциональных материалов на их основе»,
Иваново, Россия
e-mail: gaa@isc-ras.ru*

В настоящее время активно развивается направление, связанное с поиском путей улучшения физико-химических и биофармацевтических свойств используемых лекарственных соединений, которые проявляют токсичность ввиду низкой растворимости и мембранной проницаемости. Примером таких лекарств является барицитиниб (BCN, рис. 1, а), проявляющий иммуномодулирующий, противоопухолевый и противовоспалительный эффекты. BCN рекомендован с 2017 года для лечения ревматоидного артрита, а в 2022 году был одобрен для лечения очаговой алопеции и COVID-19.

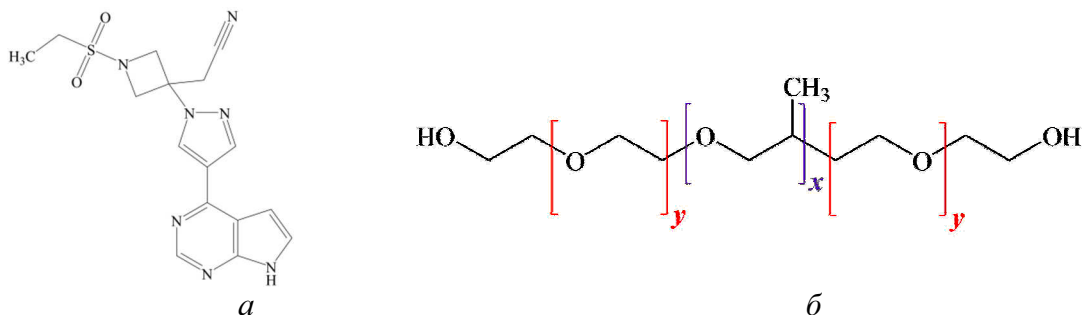


Рис. 1. Структурная формула барицитиниба (а) и плуроники (б).

Для улучшения свойств BCN может быть предложено использование плуроники – блок-сополимеров полиоксиэтилена и полиоксипропилена (рис. 1). За счет своего строения плуроники способны к мицеллообразованию и могут использоваться как солюбилизаторы и системы доставки лекарственных соединений.

В настоящей работе в качестве солюбилизаторов BCN были выбраны плуроники L64, F68, F88 и F127, отличающиеся размером полиэтиленоксидных и полипропиленоксидных фрагментов. Исследовано влияние плуроники на растворимость и мембранную проницаемость BCN в буферных растворах с физиологическим значением pH при температурах 25 °С и 37 °С. Установлено, что в присутствии плуроники растворимость BCN повышается, а мембранная проницаемость понижается, что обусловлено проникновением BCN в мицеллы. Выявлена взаимосвязь степени повышения растворимости от строения плуроники, а также влияние pH среды на проявление солюбилизирующего эффекта. Определены и проанализированы термодинамические характеристики солюбилизации. С привлечением ¹H ЯМР и УФ-спектроскопии установлена локализация BCN в мицеллах. Рассчитано количество молекул BCN, включенных в мицеллы и количество полимерных цепей плуроники, образующих их. Полученные результаты могут быть полезны при разработке новых рецептур лекарственного соединения, предназначенного для терапии аутоиммунных заболеваний.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФ № 21-73-00119.