

<https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-4-73-78>
УДК 615.456, 615.277.3



Оригинальная статья / Research article

Применение технологии твердой дисперсии для получения модели инъекционной лекарственной формы производного индолокарбазола

А. П. Колпаксиди^{1,2}✉, М. В. Дмитриева¹, О. Л. Орлова¹, Л. В. Эктова¹, И. И. Краснюк²

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России (НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина) 115478, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24

² ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

✉ Контактное лицо: Колпаксиди Александр Павлович. E-mail: aleksandrkolpaksidi@gmail.com

ORCID: А. П. Колпаксиди – <https://orcid.org/0000-0001-9388-1019>; М. В. Дмитриева – <https://orcid.org/0000-0001-6740-5692>; О. Л. Орлова – <https://orcid.org/0000-0002-4558-0083>; Л. В. Эктова – <https://orcid.org/0000-0002-3987-6072>; И. И. Краснюк – <https://orcid.org/0000-0002-7242-2988>.

Статья поступила: 23.12.2021

Статья принята в печать: 16.09.2022

Статья опубликована: 25.11.2022

Резюме

Введение. В ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России синтезировано оригинальное производное индолокарбазола с углеводным остатком ксилозой, обладающее выраженной цитотоксической и антиангиогенной активностью. Субстанция ЛХС-1269 представляет собой аморфный порошок, практически нерастворимый в воде, что обуславливает трудности в разработке инъекционной лекарственной формы (ИЛФ). Для решения данной проблемы предложено использование технологического подхода по получению твердой дисперсии (ТД) ЛХС-1269.

Цель. Разработать модель ИЛФ производного индолокарбазола ЛХС-1269 на основе ТД.

Материалы и методы. В работе использована субстанция ЛХС-1269, синтезированная в лаборатории химического синтеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России. В качестве носителя активной субстанции исследовали Kolliphor® P 188, Soluplus®, Lutrol® F68, Kollidon® 12 и Kollidon® 17, эмуксол 268, соевый фосфатидилхолин ненасыщенный S PC и насыщенный S PC-3. ТД ЛХС-1269 получали методом удаления растворителя: активную субстанцию растворяли в ацетоне, носитель – в хлороформе, полученные растворы смешивали, переносили во флакон и упаривали под вакуумом (50 ± 5 мбар) в эксикаторе при температуре водяной бани 65 ± 2 °С. Для получения водного раствора ЛХС-1269 сухую массу растворяли с использованием различных вспомогательных веществ или их смесей: воды для инъекций, спирта этилового 95%-го, спирта бензилового, Kollisol® PEG 400, MONTANOX™ 80. Для повышения стабильности водный раствор ЛХС-1269 лиофилизировали в камере сублимационной установки Edwards Minifast DO.2.

Результаты и обсуждение. В качестве материала-носителя для получения ТД активной субстанции выбран Kollidon® 17. Установлено, что прозрачный раствор ЛХС-1269 с концентрацией действующего вещества 0,5 % образуется при растворении ТД в этаноле 95 % и последующем постепенном разведении спиртовой смеси водой для инъекций. При этом массовое соотношение компонентов разработанной модели ИЛФ ЛХС:Kollidon® 17:спирт:вода составляет 1:40:32:127. В результате сублимационного высушивания водно-спиртового раствора ЛХС-1269 получена ИЛФ в виде лиофилизата, легко растворимого в 10%-м растворе спирта этилового.

Заключение. Разработана модель ИЛФ гидрофобного производного индолокарбазола ЛХС-1269 на основе ТД, которая передана на биологические исследования для оценки ее эффективности.

Ключевые слова: гидрофобное производное индолокарбазола, ЛХС-1269, лекарственная форма, твердая дисперсия, Kollidon®, лиофилизация

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. А. П. Колпаксиди осуществил проведение экспериментов, планирование, написание и редактирование статьи. М. В. Дмитриева провела эксперименты, спланировала и редактировала статью. О. Л. Орлова осуществила дизайн и организацию исследования. Л. В. Эктова подготовила обзор литературы, планирование экспериментов. И. И. Краснюк сделал дизайн исследования, проверку окончательной версии статьи.

Для цитирования: Колпаксиди А. П., Дмитриева М. В., Орлова О. Л., Эктова Л. В., Краснюк И. И. Применение технологии твердой дисперсии для получения модели инъекционной лекарственной формы производного индолокарбазола. *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2022;11(4):73–78. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-4-73-78>

Application of Solid Dispersion Technology to Obtain a Model of Injectable Dosage Form of Indolocarbazole Derivative

Alexander P. Kolpaksidi^{1,2}✉, Maria V. Dmitrieva¹, Olga L. Orlova¹, Lidia V. Ektova¹, Ivan I. Krasniuk²

¹ FSBI "National Medical Research Center of Oncology. N. N. Blokhin", 24, Kashirskoe highway, Moscow, 115478, Russia

² I. M. Sechenov First MSMU of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

✉ Corresponding author: Alexander P. Kolpaksidi. E-mail: aleksandrkolpaksidi@gmail.com

ORCID: Alexander P. Kolpaksidi – <https://orcid.org/0000-0001-9388-1019>; Maria V. Dmitrieva – <https://orcid.org/0000-0001-6740-5692>; Olga L. Orlova – <https://orcid.org/0000-0002-4558-0083>; Lidia V. Ektova – <https://orcid.org/0000-0002-3987-6072>; Ivan I. Krasniuk – <https://orcid.org/0000-0002-7242-2988>.

Received: 23.12.2021

Revised: 16.09.2022

Published: 25.11.2022

© Колпаксиди А. П., Дмитриева М. В., Орлова О. Л., Эктова Л. В., Краснюк И. И., 2022

© Kolpaksidi A. P., Dmitrieva M. V., Orlova O. L., Ektova L. V., Krasniuk I. I., 2022

Abstract

Introduction. N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia synthesized an original derivative of indolocarbazole with the carbohydrate residue xylose, which has a pronounced cytotoxic and anti-angiogenic activity. The substance LCS-1269 is an amorphous powder that is almost insoluble in water, which causes difficulties in the development of an injectable dosage form (IDP). To solve this problem, a technological approach to obtain a solid dispersion (SD) of LCS-1269 has been proposed.

Aim. To develop a model of IDP of the indolocarbazole derivative LCS-1269 based on SD.

Materials and methods. We used a substance LCS-1269 synthesized in the Chemical Synthesis Laboratory of the N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology. Emuxol 268, Kolliphor® P 188, Soluplus®, Lutrol® F68, Kollidon® 12 and Kollidon® 17, soybean phosphatidylcholine unsaturated S PC and saturated S PC-3 were investigated as carriers of the active substance. SD LCS-1269 was obtained by solvent removal: the active substance was dissolved in acetone, the carrier – in chloroform, the obtained solutions were mixed, transferred into a bottle and evaporated under vacuum (50 ± 5 mbar) in the desiccator at water bath temperature 65 ± 2 °C. To obtain aqueous solution of LCS-1269 dry mass was dissolved using different auxiliary substances or their mixtures: water for injection, ethanol 95 %, benzyl alcohol, Kollisolv® PEG 400, MONTANOX™ 80. To increase stability, the aqueous solution of LCS-1269 was lyophilized in an Edwards Minifast DO.2 freeze dryer.

Results and discussion. Kollidon® 17 was chosen as the carrier material for the SD active substance. It was found that a clear solution of LCS-1269 with the concentration of the active substance 0.5 % was formed by dissolving the SD in ethanol 95 % and then gradually diluting the alcohol mixture with water for injection. In this case, the mass ratio of the components of the developed model IDF LCS:Kollidon® 17:ethanol:water is 1:40:32:127. As a result of freeze-drying of the water-ethanol solution of LCS-1269 the IDF in the form of lyophilizate easily soluble in a 10 % solution of ethanol was obtained.

Conclusion. An IDF model of the hydrophobic derivative of indolocarbazole LCS-1269 based on SD was developed and submitted for biological studies to evaluate its effectiveness.

Keywords: hydrophobic indolocarbazole derivative, LCS-1269, dosage form, solid dispersion, Kollidon®, lyophilization

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Alexander P. Kolpaksidi carried out experiments, planning, writing and editing the article. Maria V. Dmitrieva did the experiments, planning and editing the article. Olga L. Orlova carried out the design and organization. Lidia V. Ektova prepared a review of the literature, planning experiments. Ivan I. Krasniuk designed the study, checking the final version of the article.

For citation: Kolpaksidi A. P., Dmitrieva M. V., Orlova O. L., Ektova L. V., Krasniuk I. I. Application of solid dispersion technology to obtain a model of injectable dosage form of indolocarbazole derivative. *Drug development & registration*. 2022;11(4):73–78. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-4-73-78>

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ИЛФ	инъекционная лекарственная форма.
ЛВ	лекарственное вещество.
ТД	твердая дисперсия.
IDP	injectable dosage form.
SD	solid dispersion.

ВВЕДЕНИЕ

Индолокарбазолы – уникальный класс индольных алкалоидов природного или синтетического происхождения, структура которых включает в свой состав плоский гетероцикл, состоящий из индольного и карбазольного элементов. Они обладают целым рядом терапевтических свойств, самый значимый из которых – противоопухолевый, обусловленный их способностью к инициации различных путей гибели раковых клеток. В лаборатории химического синтеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России получено оригинальное гидрофобное производное индолокарбазола с углеводным остатком ксилозой ЛХС-1269 – N-{12-(β-D-ксилопиранозил)-5,7-диоксо-индоло[2,3-a]пирроло[3,4-c]карбазол-6-ил}пиридин-2-карбоксамид (рисунок 1), обладающее выраженной цитотоксической и антиангиогенной активностью [1–4].

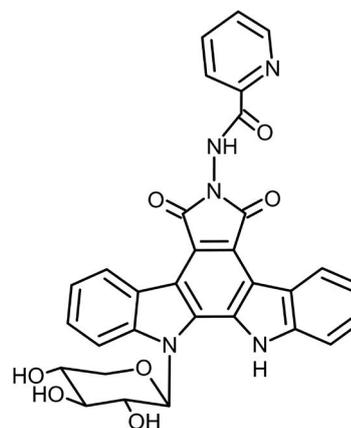


Рисунок 1. Структурная формула ЛХС-1269 [4]

Figure 1. Structural formula of LCS-1269 [4]

Субстанция ЛХС-1269 представляет собой аморфный порошок желтого цвета. Собственное предварительное исследование Лаборатории разработки лекарственных форм ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России показывает что, в соответствии с обозначением растворимости фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ, приведенных в ОФС.1.2.1.0005.15 «Раствори-

мость» ГФ XIII, данное соединение легко растворимо в диметилсульфоксиде и диметилацетамиде; мало – в ацетоне и бензоле; очень мало – в этаноле и практически нерастворимо в воде, метиле хлористом и хлороформе. Плохая растворимость в воде активного соединения обуславливает трудности в разработке инъекционных лекарственных форм (ИЛФ), а также неустойчивые характеристики абсорбции и низкую системную биодоступность. Для повышения растворимости и создания ИЛФ гидрофобных веществ используют различные физические, химические и технологические методы как по отдельности, так и в комбинации. Одним из таких методов является получение твердых дисперсных систем или твердых дисперсий фармацевтических субстанций. ТД – это би- или многокомпонентные системы, состоящие из лекарственного вещества (ЛВ) и носителя, представляющие собой высокодиспергированную твердую фазу ЛВ или молекулярно-дисперсные твердые растворы с частичным образованием комплексов переменного состава с материалом-носителем. В роли носителя в ТД обычно применяют различные вещества полимерной природы. Использование в фармацевтической технологии ЛВ, включенных в твердые дисперсные системы, позволяет увеличить растворимость и скорость растворения фармацевтических субстанций, оптимизировать технологические свойства, а также улучшить биофармацевтические параметры лекарственного препарата, обеспечить его оптимальную стабильность [5–8].

Целью настоящего исследования являлась разработка модели ИЛФ производного индолокарбазола ЛХС-1269 на основе ТД.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалы и реактивы: субстанция ЛХС-1269 серии 010320 (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России); Kolliphor® P 188 BIO (BASF, Германия), Soluplus® (BASF, Германия), Lutrol® F68 (BASF, Германия), Kollidon® 12 PF и Kollidon® 17 PF (BASF, Германия), Kollisolv® (BASF, Германия), эмуксол 268 (ФГУП «ГНЦ «НИОПИК», Россия), соевый фосфатидилхолин S PC (Lipoid, Германия), соевый фосфатидилхолин гидрогенизированный S PC-3 (Lipoid, Германия), Kollisolv® PEG 400 – полиэтиленгликоль (ПЭГ)-400 (BASF, Германия), MONTANOX™ 80 (Seppic, Франция); вода для инъекции ФС.2.2.0019.18, спирт этиловый 95 % (ООО «Гиппократ», Россия), бензиловый спирт х.ч. (АО «ЭКОС-1», Россия), ацетон ч.д.а. (ООО ТД «ХИМ-МЕД», Россия), хлороформ х.ч. (ООО «Компонент-Реактив», Россия).

Оборудование: весы лабораторные DL-120 (AND, Япония), весы аналитические OHAUS Analytical Plus AP100S (OHAUS Corporation, США), ультразвуковая ванна Transsonic T310 (Elma Schmidbauer GmbH, Германия), магнитная мешалка IKA® C-MAG HS 4 (IKA Werke GmbH & Co KG, Германия), система получения воды для инъекций УВОИ-МФ-1812 (АО «НПК МЕ-

ДИАНА-ФИЛЬТР», Россия), система для фильтрации Stericup® GP с мембраной Millipore Express® Plus с полиэфирсульфовыми фильтрами, имеющими размер пор 0,22 мкм (Merck KGaA, Германия), вакуумный контроллер V-855 (BÜCHI Labortechnik AG, Швейцария), вакуумный насос Büchi V-700 (BÜCHI Labortechnik AG, Швейцария), водяная баня Büchi B-491 (BÜCHI Labortechnik AG, Швейцария), сублимационная сушка Edwards Minifast DO.2 (Ero Electronic S.p. A., Италия).

Методы

Получение твердой дисперсии. Для приготовления твердых дисперсий ЛХС-1269 использовали метод «удаление растворителя», который заключается в растворении активной субстанции и материала-носителя в органическом растворителе с последующей отгонкой растворителя в условиях низкого давления [6].

Фильтрация. Водно-спиртовой раствор ЛХС-1269 фильтровали с использованием системы Stericup® GP с мембраной Millipore Express® Plus с полиэфирсульфовыми фильтрами.

Лиофилизация. Флаконы с образцом помещали в камеру сублимационной сушки при комнатной температуре +(20–25) °С. Препарат замораживали, используя «медленное» понижение температуры: охлаждение от комнатной температуры до –5 °С с выдерживанием в течение 30 мин, охлаждение от –5 до –40 °С со скоростью –10 °С/ч. После достижения и уравнивания минимальной температуры продукта флаконы с препаратом выдерживали в течение 3 ч, далее начинали откачку воздуха из камеры сублимационной установки. После включения вакуумного насоса и выравнивания вакуума (около 3 ч) осуществляли: нагрев полок до температуры –25 °С со скоростью 2 °С/ч и выдерживание полок на температуре –25 °С в течение 3 ч, нагрев полок до температуры –5 °С со скоростью 1 °С/ч и нагрев полок до комнатной температуры +(20–22) °С со скоростью +5 °С/ч. Далее препарат досушивали для удаления остаточной влаги около 3 ч по критерию неизменности остаточного давления паров в сублимационной камере при перекрывании вакуумной магистрали. Для определения эвтектической температуры препарата использовали термический способ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Получение ТД ЛХС-1269

Для получения ТД ЛХС-1269 проводили комплекс исследований по подбору оптимальных технологических параметров: типа материала-носителя и органического растворителя для растворения субстанции ЛХС-1269 и материала-носителя; условий отгонки органического растворителя из полученного раствора; условий растворения ТД в воде.

Метод «удаление растворителя» является наиболее простой технологией приготовления ТД фармацевтической субстанции. Для получения орга-

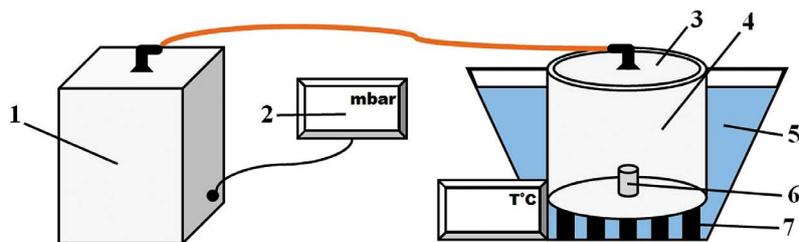


Рисунок 2. Самосборная лабораторная установка для получения ТД ЛХС-1269

Figure 2. Self-assembled laboratory unit for obtaining solid dispersion LCS-1269

нического раствора компонентов ТД применяют легколетучие доступные растворители, роль которых заключается в дезинтеграции и гомогенизации компонентов системы на молекулярном уровне, обеспечении более полного взаимодействия ЛВ и носителя [7]. Поэтому с учетом технологических требований метода и физико-химических свойств ЛХС-1269 и носителя для получения органического раствора использовали ацетон ($T_{\text{кип.}} - 56,1 \text{ } ^\circ\text{C}$) и хлороформ ($T_{\text{кип.}} - 61,2 \text{ } ^\circ\text{C}$) соответственно. С целью ускорения растворения субстанции в ацетоне применяли ультразвуковую обработку смеси.

В качестве носителя при приготовлении ТД ЛХС-1269 исследовали различные полимеры: эмуксол 268 – блок-сополимер окиси этилена с окисью пропилена и пропиленгликолем, поллоксамер Kolliphor® P 188 – блок-сополимер полиоксиэтилена и полиоксипропилена, Soluplus® – матричный полимер ПЭГ-6000/винилкапролактан/винилацетат, Lutrol® F68 – блок-сополимер полиоксиэтилен-полиоксипропилена, Kollidon® 12 и Kollidon® 17 – низкомолекулярные повидоны; а также вещества липидной природы – соевый фософатидилхолин насыщенный S PC-3 и ненасыщенный S PC. Модели ТД ЛХС-1269 представлены в таблице 1.

Таблица 1. Модели ТД ЛХС-1269

Table 1. Solid dispersion (SD) models of LHS-1269

№ модели ТД Model No. SD	Носитель Carrier	Массовое соотношение ЛХС-1269/носитель Mass ratio of LCS- 1269/carrier	Внешний вид Appearance
1	Kollidon® 17	1:40	Пористая масса желтого цвета Yellow porous mass
2	Kollidon® 12		
3	Эмуксол 268 Emuxol 268	1:20	Пленка желтого цвета Yellow film
4	Kolliphor® P 188	1:10	
5	Lutrol® F68	1:40	
6	S PC-3		
7	S PC		
8	Soluplus®		

После растворения ацетоновый и хлороформный растворы смешивали и переносили в стеклянную емкость с плоским широким дном для обеспечения максимального испарения жидкости. Для отгона органических растворителей использовали самосборную лабораторную установку (рисунок 2), состоящую из вакуумного насоса (1), водяной бани (5), подставки эксикатора (7), эксикатора (4), а также плотно прилегающей к нему крышки с отверстием для переходника и трубки (3), ведущей к насосу. Для контроля и регулирования уровня давления использовали вакуумный контроллер (2). Флакон с полученным раствором (6) помещался на дно эксикатора и начинали откачку воздуха из эксикатора. При этом для эффективного удаления органических растворителей регулировали глубину вакуума и температуру воды в бане от 40 до 70 °C для предотвращения бурного кипения ацетона и хлороформа, которое может привести к выплескиванию смеси из рабочей емкости и потере вещества. В результате подбора этих параметров установлен оптимальный режим отгона растворителей, который заключается в постепенном снижении давления от атмосферного до 50 ± 5 мбар при установленной температуре бани $65 \pm 2 \text{ } ^\circ\text{C}$ по мере сокращения объема смеси и досушивании полученной ТД до постоянной массы, равной сумме масс активной субстанции и носителя. Как видно из таблицы 1, при использовании в качестве носителя ТД Kollidon® обеих марок отмечается образование пористой массы, в остальных случаях – пленки на стенках рабочей емкости.

Получение модели ИЛФ ЛХС-1269 на основе ТД

В таблице 2 приведены исследуемые модельные составы ИЛФ ЛХС-1269 с концентрацией действующего вещества 0,5 %, приготовленных с использованием технологии ТД. К ТД ЛХС-1269 согласно прописям прибавляли спирт этиловый 95 % и перемешивали до получения прозрачного раствора, за исключением моделей ИЛФ № 1 и № 7. Далее частями при постоянном перемешивании смеси на магнитной мешалке при скорости вращения элемента 230–250 об/мин вводили воду для инъекций до 100 %. Если воду добавлять слишком быстро или в больших объемах, происходит помутнение раствора. Кроме того, до до-

бавления воды в модели 4, 5, и 6 вводили вспомогательные компоненты (соразтворители, солюбилизаторы, стабилизаторы). Указанные в таблице компоненты расположены в порядке их введения в смесь.

Таблица 2. Модельные составы ИЛФ ЛХС-1269

Table 2. Model compositions of the injectable dosage form (IDG) LHS-1269

№ модели ИЛФ model No. of IDF	Состав вспомогательных компонентов модели ИЛФ Composition of auxiliary components of the IDF model		Внешний вид Appearance
	Компонент Component	Концентрация, % Concentration, %	
1	Kollidon® 17	40	Мутный раствор желтого цвета A cloudy yellow solution
	Спирт этиловый Ethanol	20	
2	Kollidon® 17	20	Прозрачный раствор желтого цвета Transparent yellow solution
	Спирт этиловый Ethanol	20	
3	Kollidon® 17	20	Мутный раствор желтого цвета A cloudy yellow solution
	Спирт этиловый Ethanol	10	
4	Kollidon® 17	20	Мутный раствор желтого цвета A cloudy yellow solution
	Спирт этиловый Ethanol	10	
	Спирт бензиловый Benzyl alcohol	1	
	Kollisolv® PEG 400	6,6	
	Kolliphor® P 188	2,5	
5	Kollidon® 17	20	При добавлении 1/2 объема воды образуется прозрачный желтый раствор, при дальнейшем введении оставшейся части воды раствор мутнеет When 1/2 volume of water is added, a transparent yellow solution is formed, with further addition of the remaining part of the water, the solution becomes cloudy
	Спирт этиловый Ethanol	10	
	Спирт бензиловый Benzyl alcohol	1	
	Kollisolv® PEG 400	12,4	
6	Kollidon® 17	20	Мутный раствор желтого цвета A cloudy yellow solution
	Спирт этиловый Ethanol	10	
	Kollisolv® PEG 400	12	
	Montanox™ 80	2,5	
7	Kollidon® 17	20	Мутный раствор желтого цвета с творожистым осадком A cloudy yellow solution with a curd-like precipitate
	Kollisolv® PEG 400	20	

№ модели ИЛФ model No. of IDF	Состав вспомогательных компонентов модели ИЛФ Composition of auxiliary components of the IDF model		Внешний вид Appearance
	Компонент Component	Концентрация, % Concentration, %	
8	Kollidon® 17	20	Мутный раствор желтого цвета A cloudy yellow solution
	Спирт этиловый Ethanol	20	
9	Эмукол 268 Emuxol 268	10	Мутный раствор желтого цвета A cloudy yellow solution
	Спирт этиловый Ethanol	20	
10	Kolliphor® P 188	5	Мутный раствор желтого цвета A cloudy yellow solution
	Спирт этиловый Ethanol	15	
11	Lutrol® F68	20	Мутный раствор желтого цвета A cloudy yellow solution
	Спирт этиловый Ethanol	20	
12	S PC-3	20	Мутный раствор желтого цвета A cloudy yellow solution
	Спирт этиловый Ethanol	20	
13	S PC	20	Мутный раствор желтого цвета A cloudy yellow solution
	Спирт этиловый Ethanol	20	
14	Soluplus®	20	Мутный раствор желтого цвета A cloudy yellow solution
	Спирт этиловый Ethanol	20	

На основании полученных данных сравнительного исследования модельных композиций ИЛФ ЛХС-1269 прозрачный раствор был получен только при использовании в качестве материала-носителя Kollidon® 17 в конечной концентрации 20 % и соразтворителя спирта этилового в концентрации 20 % (состав № 2).

Стоит отметить, что с использованием Kollidon® 17 удалось создать стабильный препарат «ЛХС-1269, концентрат для приготовления раствора для инъекций и инфузий 25 мг» [8]. Мы предполагаем, что свойства [9] Kollidon® 17, как полимера, позволяют получать стабильные ЛФ ЛХС-1269; данный подход можно будет использовать в дальнейшем для создания других ЛФ ЛХС-1269.

Лиофилизация раствора ЛХС-1269

В связи с низкой устойчивостью водно-спиртового раствора ЛХС-1269 для повышения стабильности и увеличения срока хранения модели ИЛФ на основе ТД предложено ее сублимационное высушивание. Лиофилизацию образцов проводили с учетом высокого содержания спирта этилового, длительно выдерживая препарат при низких температурах. Пе-

ред лиофилизацией раствор фильтровали с помощью системы Stericup® GP, при этом потери ЛВ на полиэфирсульфоновом фильтре составили не более 3 %. Стерильный раствор дозировали по 3 мл во флаконы вместимостью 20 мл. Количественное содержание ЛХС-1269 во флаконе – 15 мг.

В процессе замораживания раствора ЛХС-1269 установлены 2 точки эвтектики препарата – на уровне –4,5 и 8,5 °С. В результате сублимационного высушивания был получен лиофилизат светло-желтого цвета. Регидратацию проводили водой для инъекций и водно-спиртовым раствором. Установлено, что прозрачный раствор получается при использовании водно-спиртового раствора с концентрацией спирта этилового 10 %.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенных исследований разработана модель лекарственной формы оригинального производного индолокарбазола ЛХС-1269 с использованием технологии ТД в виде лиофилизата для приготовления раствора для инъекций. Подобрана оптимальная композиция вспомогательных компонентов и установлены технологические параметры процесса получения ИЛФ ЛХС-1269. В качестве растворителя лиофилизата был выбран водно-спиртовой раствора с концентрацией спирта этилового 10 %.

Полученная модель ИЛФ передана для биологических исследований в лабораторию экспериментальной химиотерапии Научно-исследовательского института экспериментальной диагностики и терапии опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России.

Разработанный подход может послужить основой при создании ИЛФ иных гидрофобных производных индолокарбазола, а также соединений, имеющих схожие свойства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Киселева М. П., Покровский В. С., Татарский В. В., Борисова Л. М., Голубева И. С., Эктова Л. В. Производные индолокарбазолов – перспективный класс противоопухолевых препаратов. *Российский биотерапевтический журнал*. 2018;17(4):20–26. DOI: 10.17650/1726-9784-2018-17-4-20-26.
2. Козин Д. А., Шпрах З. С., Решетняк В. Ю., Нестерова О. В., Аверцева И. Н., Родионова Г. М. Производные индоло[2,3-а]карбазола, обладающие противоопухолевой активностью, и инструментальные методы их исследования. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2020;9(4):15–20. DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-4-128-135.
3. Голубева И. С., Еремина В. А., Моисеева Н. И., Эктова Л. В., Яворская Н. П. Производное класса N-гликозидов индоло[2,3-а]пирроло[3,4-с]карбазол-5,7-дионов – N-[12-(β-D-ксилопиранинозил)-5,7-диоксо-индоло[2,3-а]пирроло[3,4-с]карбазол-6-ил]пиридин-2-карбоксамид, обладающее цитотоксической и противоопухолевой активностью. Патент РФ на изобретение RU 2667906 C1. 25.09.2018. Доступно по: <https://elibrary.ru/item.asp?id=37360265>. Ссылка активна на 02.03.2022.
4. Shprakh Z. S., Budko A. A., Kozin D. A., Ektova L. V., Gusev D. V., Reshetnyak V. Yu., Nesterova O. V. Development and validation of HPLC method for analysis of indolocarbazole derivative LCS-

1269. *Pharmacia*. 2021;68(2):427–31. DOI: 10.3897/pharmacia.68.e63457.

5. Kalepu S., Nekkanti V. Insoluble drug delivery strategies: review of recent advances and business prospects. *Acta Pharm Sin B*. 2015;5(5):442–53. DOI: 10.1016/j.apsb.2015.07.003.
6. Гулякин И. Д., Николаева Л. Л., Оборотова Н. А., Дмитриева М. В., Ланцова А. В., Санарова Е. В., Орлова О. Л., Полозкова А. П., Лаврухин Н. И., Бунятян Н. Д. Основные методы повышения растворимости гидрофобных и труднорастворимых веществ. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2016;(2):52–59.
7. Силаева С. Ю., Беленова А. С., Сливкин А. И., Чупандина Е. Е., Нарышкин С. Р., Краснюк И. И. Применение твердых дисперсных систем в фармации. *Конденсированные среды и межфазные границы*. 2020;22(2):173–181. DOI: 10.17308/kcmf.2020.22/2820.
8. Dmitrieva M. V., Kolpaksidi A. P., Orlova O. L., Ignatyeva E. V., Lantsova A. V., Nikolaeva L. L., Krasnyuk I. I. Development of a technology for producing a stable injectable dosage form of a hydrophobic indolocarbazole derivative. *International Journal of Applied Pharmaceutics*. 2021;13(6):232–235. DOI: 10.22159/ijap.2021v13i6.42685.
9. Nair A. R., Lakshman Y. D., Anand V. S. K., Sree K. S. N., Bhat K., Dengale S. J. Overview of Extensively Employed Polymeric Carriers in Solid Dispersion Technology. *AAPS PharmSciTech*. 2020;21(8):309. DOI: 10.1208/s12249-020-01849-z.

REFERENCES

1. Kiseleva M. P., Pokrovsky V. S., Tatarskiy V. V., Borisova L. M., Golubeva I. S., Ektova L. V. Indolocarbazole derivatives – a promising class of anticancer drugs. *Russian journal of biotherapy*. 2018;4:20–6. (In Russ.) DOI: 10.17650/1726-9784-2018-17-4-20-26.
2. Kozin D. A., Shprakh Z. S., Reshetnyak V. Yu., Nesterova O. V., Avertseva I. N., Rodionova G. M. Indolo[2,3-a]carbazole derivatives with antitumor activity and instrumental methods for their investigation. *Drug development & registration*. 2020;9(4):15–20. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-4-128-135.
3. Golubeva I. S., Eremina V. A., Moiseeva N. I., Ektova L. V., Yavorskaya N. P. A derivative of the N-glycoside class of indolo[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazol-5,7-diones – N-[12-(β-D-xylopyranosyl)-5,7-dioxo-indolo[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazol-6-yl]pyridin-2-carboxamide, which has cytotoxic and antitumor activity. Patent RUS RU 2667906 C1. 25.09.2018. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=37360265> Accessed: 02.03.2022. (In Russ.)
4. Shprakh Z. S., Budko A. A., Kozin D. A., Ektova L. V., Gusev D. V., Reshetnyak V. Yu., Nesterova O. V. Development and validation of HPLC method for analysis of indolocarbazole derivative LCS-1269. *Pharmacia*. 2021;68(2):427–31. DOI: 10.3897/pharmacia.68.e63457.
5. Kalepu S., Nekkanti V. Insoluble drug delivery strategies: review of recent advances and business prospects. *Acta Pharm Sin B*. 2015;5(5):442–53. DOI: 10.1016/j.apsb.2015.07.003.
6. Gulyakin I. D., Nikolaeva L. L., Oborotova N. A., Dmitrieva M. V., Lantsova A. V., Sanarova E. V., Orlova O. L., Polozkova A. P., Lavrukhin N. I., Bunyatyan N. D. Common methods increasing the solubility of poorly soluble hydrophobic substances. *Drug development & registration*. 2016;(2):52–59. (In Russ.)
7. Silaeva S. Y., Belenova A. S., Slivkin A. I., Chupandina E. E., Naryshkin S. R., Krasnyuk I. I. Application of solid dispersed systems in pharmacy. *Condensed Matter and Interphases*. 2020;22(2):173–181. (In Russ.) DOI: 10.17308/kcmf.2020.22/2820.
8. Dmitrieva M. V., Kolpaksidi A. P., Orlova O. L., Ignatyeva E. V., Lantsova A. V., Nikolaeva L. L., Krasnyuk I. I. Development of a technology for producing a stable injectable dosage form of a hydrophobic indolocarbazole derivative. *International Journal of Applied Pharmaceutics*. 2021;13(6):232–235. DOI: 10.22159/ijap.2021v13i6.42685.
9. Nair A. R., Lakshman Y. D., Anand V. S. K., Sree K. S. N., Bhat K., Dengale S. J. Overview of Extensively Employed Polymeric Carriers in Solid Dispersion Technology. *AAPS PharmSciTech*. 2020;21(8):309. DOI: 10.1208/s12249-020-01849-z.