

<https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-1-70-75>
УДК 615.456; 615.277.3



Оригинальная статья / Research article

Получение водорастворимой формы гидрофобного производного индолакарбазола с использованием комплекса солюбилизаторов

А. П. Колпаксиди^{1, 2}✉, М. В. Дмитриева¹, Л. Л. Николаева^{1, 2}, О. Л. Орлова¹, 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: aleksandr.kolpaksidi@gmail.com

ORCID: А. П. Колпаксиди – <https://orcid.org/0000-0001-9388-1019>; М. В. Дмитриева – <https://orcid.org/0000-0001-6740-5692>;

Л. Л. Николаева – <https://orcid.org/0000-0001-8003-8241>; О. Л. Орлова – <https://orcid.org/0000-0002-4558-0083>; И. И. Краснюк – <https://orcid.org/0000-0002-7242-2988>.

Статья поступила: 14.02.2022

Статья принята в печать: 23.01.2023

Статья опубликована: 24.02.2023

Резюме

Введение. ЛХС-1269 – производное индолакарбазола, обладающее высокой противоопухолевой активностью. В связи с гидрофобными свойствами активной субстанции для получения инъекционной лекарственной формы (ЛФ) требуется использование органических состворителей – диметилсульфоксида (ДМСО) и этилового спирта. Однако включение органических растворителей в состав ЛФ несет потенциальный риск возникновения побочных эффектов в результате применения препарата.

Цель. Подбор композиции вспомогательных веществ для получения водного раствора гидрофобного производного индолакарбазола, позволяющей максимально снизить концентрацию органических растворителей в составе ЛФ.

Материалы и методы. Объект исследования – активная субстанция ЛХС-1269 серии 010320, произведенная в лаборатории химического синтеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России. Для получения модельных составов применяли следующие вспомогательные вещества: Kollidon® 17 PF, Kollisol® PEG-400, Kolliphor® P 188, Montanox™ 20, ДМСО ч.д.а., спирт этиловый 95 % ФС.2.1.0036.15, спирт бензиловый х.ч., вода для инъекций ФС.2.2.0019.18. Для отвешивания ЛХС-1269 и вспомогательных веществ использованы весы аналитические OHAUS Analytical Plus AP100S и весы лабораторные AND DL-120. Растворение и смешивание компонентов проводили на магнитной мешалке IKA® C-MAG HS 4.

Результаты и обсуждение. В ходе исследования были получены и оценены 2 группы модельных композиций, включающих в качестве солюбилизатора комплекс из двух и более вспомогательных веществ. Первая группа составов содержала ДМСО в концентрации 5 % и этиловый спирт в концентрациях от 0 до 15 %. Композиции второй группы включали ДМСО от 0 до 4 %. В результате установлено, что добавление 5 % Kolliphor® P 188 в состав раствора позволяет снизить содержание спирта этилового до 5 %. При этом при дальнейшем снижении содержания этанола наблюдается помутнение раствора и выпадение осадка. Уменьшения концентрации ДМСО в ЛФ до 2 % удалось добиться путем использования комбинации 20 % этанола и комплекса солюбилизаторов – Kollidon® 17 (20 %), Kollisol® PEG-400 (20 %) и Kolliphor® P 188 (5 %). При этом полное растворение активной субстанции без ДМСО наблюдалось при компенсации данного органического растворителя путем введения дополнительных вспомогательных веществ – Montanox™ 20 (5 %) и бензола (2 %).

Заключение. В результате проведенных исследований подобраны композиции вспомогательных веществ из класса солюбилизаторов, позволяющих получить водный раствор гидрофобного соединения ЛХС-1269 с минимальной концентрацией органических растворителей.

Ключевые слова: гидрофобное производное индолакарбазола, ЛХС-1269, лекарственная форма, органический растворитель, солюбилизаторы, ДМСО, спирт этиловый

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

Вклад авторов. А. П. Колпаксиди, М. В. Дмитриева и Л. Л. Николаева осуществили проведение экспериментов, планирование и написание статьи. О. Л. Орлова сделала дизайн и организацию исследования. И. И. Краснюк осуществил дизайн исследования, проверку окончательной версии статьи.

Финансирование. Грант Президента РФ МК-366.2022.3 «Создание инновационного отечественного лекарственного препарата из класса производных индолакарбазола, обладающего мултиагетным противоопухолевым и антиагеномным действием».

Для цитирования: Колпаксиди А. П., Дмитриева М. В., Николаева Л. Л., Орлова О. Л., Краснюк И. И. Получение водорастворимой формы гидрофобного производного индолакарбазола с использованием комплекса солюбилизаторов. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2023;12(1):70–75. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-1-70-75>

Obtaining a Water-soluble Form of Hydrophobic Indolelocarbazole Derivative Using Solubilizer Complex

Alexander P. Kolpaksidi^{1, 2}✉, Maria V. Dmitrieva¹, Lyudmila L. Nikolaeva^{1, 2}, Olga L. Orlova¹, 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: aleksandr.kolpaksidi@gmail.com

© Колпаксиди А. П., Дмитриева М. В., Николаева Л. Л., Орлова О. Л., Краснюк И. И., 2023

© Kolpaksidi A. P., Dmitrieva M. V., Nikolaeva L. L., Orlova O. L., Krasniuk I. I., 2023

ORCID: Alexander P. Kolpaktsidi – <https://orcid.org/0000-0001-9388-1019>; Maria V. Dmitrieva – <https://orcid.org/0000-0001-6740-5692>;

Lyudmila L. Nikolaeva – <https://orcid.org/0000-0001-8003-8241>; Olga L. Orlova – <https://orcid.org/0000-0002-4558-0083>; Ivan I. Krasniuk – <https://orcid.org/0000-0002-7242-2988>.

Received: 14.02.2022

Revised: 23.01.2023

Published: 24.02.2023

Abstract

Introduction. LHS-1269 is an indolocarbazole derivative with high antitumor activity. Due to the hydrophobic properties of the active substance, the use of organic co-solvents – dimethyl sulfoxide (DMSO) and ethanol – is required to obtain an injectable dosage form (DP). However, the inclusion of organic solvents in the composition of the DF carries a potential risk of side effects as a result of the use of the drug.

Aim. Selection of auxiliary substances for obtaining an aqueous solution of hydrophobic indolocarbazole derivative, which allows minimizing the concentration of organic solvents in the composition of DF.

Materials and methods. The object of the study is the active substance LHS-1269 series 010320, produced in the Chemical Synthesis Laboratory of the N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology. The following auxiliary substances were used to obtain model compositions: Kollidon® 17 PF, Kollisolv® PEG-400, Kolliphor® P 188, Montanox™ 20, DMSO (p.a.), ethanol 95 % (standardized according to pharmacopoeia quality standard ФС.2.2.0019.18 of The State Pharmacopoeia of the Russian Federation). Analytical scales OHAUS Analytical Plus AP 100S and laboratory scales AND DL-120 were used for weighing LHS-1269 and auxiliary substances. The dissolution and mixing of the components was carried out on an IKA® C-MAG HS 4 magnetic stirrer.

Results and discussion. In the course of the study, 2 groups of model compositions were obtained and estimated, comprising a complex of two or more auxiliary substances as a solubilizer. The first group of formulations contained DMSO at a concentration of 5 % and ethanol at concentrations from 0 to 15 %. The compositions of the second group included DMSO from 0 to 4 %. As a result, it was found that the addition of 5 % Kolliphor® P 188 to the composition of the solution reduces the content of ethanol to 5 %. In this case, with further decrease in ethanol, turbidity of the solution and precipitation are observed. Reducing the concentration of DMSO in the DF to 2 % was achieved by using a combination of 20 % ethanol and solubilizer complex – Kollidon® 17 (20 %), Kollisolv® PEG-400 (20 %) and Kolliphor® P 188 (5 %). In this case, the total dissolution of the active substance without DMSO was observed when compensating for the organic solvent by introducing additional auxiliary substances – Montanox™ 20 (5 %) and benzene (2 %).

Conclusion. As a result of the research, the compositions of the auxiliary substances of solubilizers are selected, allowing to obtain an aqueous solution of the hydrophobic compound LHS-1269 with a minimum concentration of organic solvents.

Keywords: hydrophobic derivative of indolocarbazole, LHS-1269, dosage form, organic solvent, solubilizers, DMSO, ethanol

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. Kolpaktsidi, Maria V. Dmitrieva and Lyudmila L. Nikolaeva carried out the experiments, planning and writing of the article. Olga L. Orlova made the design and organization of research. Ivan I. Krasniuk carried out the design of the study, checking the final version of the article.

Funding. Grant of the President of the Russian Federation MK-366.2022.3 «Creation of an innovative domestic drug from the class of indolocarbazole derivatives with multi-target antitumor and antiangiogenic effect».

For citation: Kolpaktsidi A. P., Dmitrieva M. V., Nikolaeva L. L., Orlova O. L., Krasniuk I. I. Obtaining a water-soluble form of hydrophobic indolocarbazole derivative using solubilizer complex. *Drug development & registration*. 2023;12(1):70–75. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-1-70-75>

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

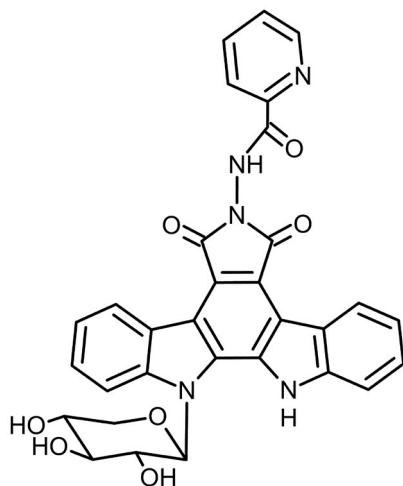
ДМСО	диметилсульфоксид.
ЛФ	лекарственная форма.
ЛВ	лекарственное вещество.
DMSO	dimethyl sulfoxide.
DP	dosage form.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на обширные исследования в области обнаружения и разработки противоопухолевых препаратов, показатель успешности их внедрения в течение многих лет оставался стабильно низким. Установлено, что только 1 из 5000–10 000 потенциальных противоопухолевых препаратов получает одобрение FDA, и лишь 5 % из поступающих на I фазу клинических испытаний препаратов утверждаются в конечном итоге. Одной из причин такого высокого числа отказов для новых противоопухолевых препаратов является их плохая фармакокинетика, которая в значительной степени связана с нерастворимостью активной субстанции в воде. Было подсчитано, что

низкую растворимость в воде имеют около 75 % новых кандидатов на разработку лекарственного препарата, большая часть из которых являются противоопухолевыми препаратами [1].

В НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России было синтезировано гидрофобное гликозидное производное индолокарбазола ЛХС-1269 – N-[12-(β-D-ксилопиранозил)-5,7-диоксоиндоло[2,3-a]пирроло[3,4-c]карбазол-6-ил]пиридин-2-карбоксамид (рисунок 1), обладающее высокой противоопухолевой активностью в отношении ряда асцитных и солидных форм опухолей, а также антиангиогенным действием [2–3]. С учетом растворимости активной субстанции разработана лекарственная форма (ЛФ) ЛХС-1269 в виде концентрата для приготовления раствора для инъекций, которая содержит в качестве вспомогательных веществ органические растворители диметилсульфоксид (ДМСО) и спирт этиловый 95 % и солюбилизатор Kollidon® 17 в массовом соотношении ЛХС-1269/ДМСО/этанол/Kollidon® 1/11/32/40 [4]. Получение ЛФ нераствори-



уменьшения концентрации или исключения из модели инъекционной ЛФ ЛХС-1269 данного органического растворителя. Для этого субстанцию ЛХС-1269 растворяли в ДМСО в массовом соотношении 1:11 (концентрация в смеси 5 %) и добавляли рассчитанный объем этанола в соответствии с прописями, указанными в таблице 1. Далее при постоянном перемешивании на магнитной мешалке при скорости вращения элемента 250–300 об/мин вводили исследуемые солюбилизаторы. Образующуюся смесь действующего и вспомогательных веществ доводили водой для инъекций до получения раствора с концентрацией ЛХС 5 мг/мл.

Таблица 1. Концентрации спирта и солюбилизаторов в модельных композициях ЛФ ЛХС-1269

Table 1. Concentrations of ethanol and solubilizers in model compositions of dosage form (DF) LHS-1269

№ модели Model No.	Состав вспомогательных компонентов модели ЛФ Composition of auxiliary components of the DF model		Внешний вид Appearance
	Компонент Component	Концентрация, % Concentration, %	
1	Спирт этиловый Ethanol	15	Мутный раствор желтого цвета A cloudy yellow solution
	Kollidon® 17	10	
	Kollisolv® PEG-400	5	
	Kolliphor® P 188	5	
2	Спирт этиловый Ethanol	15	Прозрачный раствор желтого цвета A transparent yellow solution
	Kollidon® 17	20	
	Kolliphor® P 188	5	
3	Спирт этиловый Ethanol	10	
	Kollidon® 17	20	
	Kolliphor® P 188	5	
4	Спирт этиловый Ethanol	5	
	Kollidon® 17	20	
	Kolliphor® P 188	5	
5	Kollidon® 17	20	Прозрачный раствор желтого цвета, быстро мутнеет A transparent yellow solution that quickly becomes cloudy
	Kolliphor® P 188	5	

Установлено, что добавление Kolliphor® P 188 в концентрации 5 % в состав раствора позволяет снизить содержание спирта этилового до 5 % (модель 4). При приготовлении композиции без этанола (модель 5) первоначально отмечается получение прозрачного раствора. Однако спустя несколько минут полученный раствор мутнеет с образованием осадка и становится вновь прозрачным только при добавлении этанола до общей концентрации 5 %. Таким образом, полное исключение спирта этилового из состава модели ЛФ ЛХС-1269 нецелесообразно.

Разработка составов водного раствора ЛХС-1269 без ДМСО

ДМСО широко используется в качестве универсального растворителя в готовых ЛФ. Следует учитывать, что ДМСО способен проявлять специфическую терапевтическую активность, в частности усиливать противоопухолевый эффект некоторых препаратов. Однако, с присутствием ДМСО в ЛФ различных препаратов могут быть связаны многие проявления токсичности. Основными путями ослабления или предотвращения ДМСО-индуцированной токсичности являются подходы, с помощью которых содержание ДМСО уменьшается или полностью аннулируется: снижение концентрации разными способами, замена растворителя, синтез новых растворителей, не уступающих ДМСО [9].

С учетом вышесказанного на следующем этапе работы готовили растворы ЛХС-1269 с более низкой концентрацией ДМСО или без его использования в качестве растворителя активной субстанции (таблица 2). Для этого активную субстанцию при наличии в составе смешивали с ДМСО (модели 1–3), этанолом (модели 9–13), спиртом бензиловым (модели 4, 6, 8) и при постоянном перемешивании на магнитной мешалке вводили вспомогательные вещества согласно прописям. Образующиеся смеси разводили водой для инъекций до получения раствора с концентрацией ЛХС-1269 5 мг/мл. При отсутствии органических растворителей к навеске ЛХС постепенно добавляли рассчитанные количества солюбилизаторов и воду для инъекций.

Таблица 2. Композиции ЛФ ЛХС-1269 с низкой концентрацией ДМСО и без ДМСО

Table 2. Compositions of DF LHS-1269 with a low concentration of DMSO and without DMSO

№ модели Model No.	Состав компонентов модели ЛФ Composition of components of the DF model		Внешний вид Appearance
	Компонент Component	Концентрация, % Concentration, %	
1	ДМСО DMSO	4	Мутный раствор желтого цвета A cloudy yellow solution
	Спирт этиловый Ethanol	5	
	Kollidon® 17	20	
	Kolliphor® P 188	5	
2	ДМСО DMSO	4	
	Спирт этиловый Ethanol	5	
	Kollidon® 17	20	
	Kolliphor® P 188	5	

№ модели Model No.	Состав компонентов модели ЛФ Composition of components of the DF model		Внешний вид Appearance
	Компонент Component	Концентрация, % Concentration, %	
3	DMCO DMSO	2	Прозрачный раствор желтого цвета A transparent yellow solution
	Спирт этиловый Ethanol	20	
	Kollidon® 17	20	
	Kollisolv® PEG-400	20	
	Kolliphor® P 188	5	
4	Спирт бензиловый Benzyl alcohol	2	Мутный раствор желтого цвета A cloudy yellow solution
	Kollidon® 17	11	
	Kollisolv® PEG-400	45	
5	Kollidon® 17	20	
	Kollisolv® PEG 400	10	
	Kolliphor® P 188	5	
6	Спирт бензиловый Benzyl alcohol	2	
	Kollidon® 17	20	
	Kollisolv® PEG-400	10	
	Kolliphor® P 188	5	
7	Kollidon® 17	20	
	Kollisolv® PEG-400	10	
	Montanox™ 20	10	
8	Спирт бензиловый Benzyl alcohol	2	
	Kollidon® 17	20	
	Kollisolv® PEG-400	10	
	Montanox™ 20	10	
9	Спирт этиловый Ethanol	10	
	Спирт бензиловый Benzyl alcohol	2	
	Kollidon® 17	20	
	Kollisolv® PEG-400	10	
	Kolliphor® P 188	5	
	Montanox™ 20	10	
10	Спирт этиловый Ethanol	10	
	Спирт бензиловый Benzyl alcohol	2	
	Kollidon® 17	20	
	Kollisolv® PEG-400	15	
	Kolliphor® P 188	5	
	Montanox™ 20	5	
11	Спирт этиловый Ethanol	15	
	Спирт бензиловый Benzyl alcohol	2	
	Kollidon® 17	20	
	Kollisolv® PEG-400	15	
	Kolliphor® P 188	5	
	Montanox™ 20	5	

№ модели Model No.	Состав компонентов модели ЛФ Composition of components of the DF model		Внешний вид Appearance
	Компонент Component	Концентрация, % Concentration, %	
12	Спирт этиловый Ethanol	20	Прозрачный раствор желтого цвета A transparent yellow solution
	Спирт бензиловый Benzyl alcohol	2	
	Kollidon® 17	20	
	Kollisolv® PEG-400	15	
	Kolliphor® P 188	5	
	Montanox™ 20	5	
13	Спирт этиловый Ethanol	20	Мутный раствор желтого цвета A cloudy yellow solution
	Спирт бензиловый Benzyl alcohol	2	
	Kollidon® 17	20	
	Kollisolv® PEG-400	15	
	Kolliphor® P 188	5	

В результате было получено и проанализировано 13 модельных составов с различными вариациями комбинаций вспомогательных веществ. Прозрачный водный раствор ЛХС-1269 с более низким содержанием ДМСО (2 %) от первоначального (5 %) получен при использовании композиции 3, включающей 20 % этанол и комплекс солюбилизаторов – Kollidon® 17, Kollisolv® PEG-400 и Kolliphor® P 188. Исключения ДМСО из состава ЛФ удалось добиться при приготовлении раствора активной субстанции по прописи 12, где отсутствие данного органического растворителя компенсировано путем введения дополнительных вспомогательных веществ – Montanox™ 20 (5 %) и бензинового спирта (2 %).

Таким образом, на основе полученных результатов для биологического изучения были отобраны 3 новые композиции ЛФ ЛХС-1269 следующих составов:

Композиция № 1	ЛХС-1269 – 0,5 %
	ДМСО – 5 %
	Спирт этиловый – 5 %
	Kollidon® 17 – 20 %
	Kolliphor® P 188 – 5 %
Композиция № 2	ЛХС-1269 – 0,5 %
	ДМСО – 2 %
	Спирт этиловый – 20 %
	Kollidon® 17 – 20 %
	Kollisolv® PEG-400 – 20 %
	Kolliphor® P 188 – 5 %

Композиция № 3

ЛХС-1269 – 0,5 %
Спирт этиловый – 20 %
Спирт бензиловый – 2 %
Kollidon® 17 – 20 %
Kollisol® PEG-400 – 15 %
Kolliphor® P 188 – 5 %
Montanox™ 20 – 5 %

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенных исследований подобраны модельные комбинации вспомогательных веществ для получения водорастворимой формы гидрофобного производного индолокарбазола ЛХС-1269 с концентрацией активного вещества 5 мг/мл с минимальным содержанием органических растворителей – ДМСО и спирта этилового. Полученные образцы моделей ЛФ переданы для биологических исследований в подразделения научно-исследовательского института экспериментальной диагностики и терапии опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России.

ЛИТЕРАТУРА

- Gala U. H., Miller D. A., Williams R. O. III. Harnessing the therapeutic potential of anticancer drugs through amorphous solid dispersions. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2020;1873(1):188319. DOI: 10.1016/j.bbcan.2019.188319.
- 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-ксилопиранозил)-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 06.02.2022.
- 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):427–431. DOI: 10.3897/pharmacia.68.e63457.
- 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.
- Kalepu S., Nekkanti V. Insoluble drug delivery strategies: review of recent advances and business prospects. *Acta Pharm Sin B*. 2015;5(5):442–453. DOI: 10.1016/j.apsb.2015.07.003.
- 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.
- Cysewski P., Przybyłek M., Rozalski R. Experimental and theoretical screening for green solvents improving sulfamethizole solubility. *Materials (Basel)*. 2021;14(20):5915. DOI: 10.3390/ma14205915.
- Олефир Ю. В., Хубиева А. Ю., Ковалева Е. Л., Митькина Л. И., Стружкова А. А., Савин Е. В. Обеспечение качества этилового спирта как лекарственного средства. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2020;10(1):6–18. DOI: 10.30895/1991-2919-2020-10-1-6-18.
- Galvao J., Davis B., Tilley M., Normando E., Duchon M. R., Cordeiro M. F. Unexpected low-dose toxicity of the universal solvent DMSO. *FASEB J*. 2014;28(3):1317–1330. DOI: 10.1096/fj.13-235440.

REFERENCES

- Gala U. H., Miller D. A., Williams R. O. III. Harnessing the therapeutic potential of anticancer drugs through amorphous solid dispersions. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2020;1873(1):188319. DOI: 10.1016/j.bbcan.2019.188319.
- 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: 06.02.2022. (In Russ.)
- 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):427–431. DOI: 10.3897/pharmacia.68.e63457.
- 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.
- Kalepu S., Nekkanti V. Insoluble drug delivery strategies: review of recent advances and business prospects. *Acta Pharm Sin B*. 2015;5(5):442–453. DOI: 10.1016/j.apsb.2015.07.003.
- 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.)
- Cysewski P., Przybyłek M., Rozalski R. Experimental and theoretical screening for green solvents improving sulfamethizole solubility. *Materials (Basel)*. 2021;14(20):5915. DOI: 10.3390/ma14205915.
- Olefir Yu. V., Khubieva A. Yu., Kovaleva E. L., Mit'kina L. I., Struzhkova A. A., Savin E. V. Quality control of ethyl alcohol used as a medicinal product. *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2020;10(1):6–18. (In Russ.) DOI: 10.30895/1991-2919-2020-10-1-6-18.
- Galvao J., Davis B., Tilley M., Normando E., Duchon M. R., Cordeiro M. F. Unexpected low-dose toxicity of the universal solvent DMSO. *FASEB J*. 2014;28(3):1317–1330. DOI: 10.1096/fj.13-235440.