



Оригинальная статья / Research article

Стандартизация фармацевтической субстанции препарата ЛХС-1208

Е. В. Игнатьева¹, И. В. Ярцева¹, З. С. Шпрах^{1,2}, А. П. Будько¹, Л. В. Эктова¹,
Д. А. Козин^{1,2*}, В. Ю. Решетняк², О. В. Нестерова², Е. А. Панкратова²

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. 23

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: Козин Дмитрий Андреевич. E-mail: kozin1993@inbox.ru

ORCID: Е. В. Игнатьева – <https://orcid.org/0000-0002-9200-4492>; И. В. Ярцева – <https://orcid.org/0000-0002-8818-7812>; З. С. Шпрах – <https://orcid.org/0003-3034-750X>;

А. П. Будько – <https://orcid.org/0000-0001-6594-4051>; Л. В. Эктова – <https://orcid.org/0000-0002-3987-6072>; Д. А. Козин – <https://orcid.org/0000-0003-1125-1932>;

В. Ю. Решетняк – <https://orcid.org/0000-0003-1704-7828>; О. В. Нестерова – <https://orcid.org/0000-0002-7424-0627>; Е. А. Панкратова – <https://orcid.org/0000-0003-1237-1207>.

Статья поступила: 12.04.2021

Статья принята в печать: 11.06.2021

Статья опубликована: 25.08.2021

Резюме

Введение. Все больший научный интерес для практической онкологии вызывают производные индолакарбазола. В лаборатории химического синтеза Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н. Н. Блохина синтезирован ряд N-гликозидов, индола[2,3-а]карбазола под лабораторным шифром ЛХС. Одним из наиболее перспективных соединений этого класса является ЛХС-1208 – 6-амино-12-(α-L-арабинопиранозил)индола[2,3-а]пиррола[3,4-с]карбазол-5,7-дион. По механизму биологического действия ЛХС-1208 относится к ингибиторам протеинкиназы С и представляет большой интерес для терапии злокачественных новообразований.

Цель. Химико-фармацевтическая стандартизация фармацевтической субстанции ЛХС-1208.

Материалы и методы. Лабораторные образцы фармацевтической субстанции ЛХС-1208. Методы исследования: гравиметрия, спектрофотометрия, поляриметрия, высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), ядерная магнитно-резонансная (ЯМР) спектроскопия высокого разрешения и инфракрасная (ИК) спектроскопия.

Результаты и обсуждение. Оценку качества ЛХС-1208 проводили по показателям, принятым в XIV издании Государственной фармакопеи Российской Федерации для контроля качества фармацевтических субстанций. ЛХС-1208 – оранжевый аморфный порошок, без запаха; растворим в диметилсульфоксиде (ДМСО) и диметилформамиде (ДМФА); очень мало растворим в спирте этиловом 95 % и практически нерастворим в воде. Подлинность субстанции подтверждается ЯМР- и ИК-спектрами, а также электронными спектрами поглощения. Значения удельного оптического вращения ЛХС-1208 (1 % раствор в ДМФА) укладываются в интервал от +58° до +61°. Все изученные образцы субстанции были свободны от неорганических примесей, сульфатной золь, тяжелых металлов и содержали не более 1,0 % воды, определенной методом титрования по К. Фишеру. Содержание возможных родственных примесей в субстанции ЛХС-1208 и содержание основного действующего вещества определяли методом ВЭЖХ. Исследованные лабораторные образцы фармацевтической субстанции ЛХС-1208 содержали не более 1,0 % любой единичной и не более 3 % суммы неидентифицированных примесей. Содержание основного действующего вещества составило более 97 %.

Заключение. В результате проведенной работы были отобраны критерии и параметры качества, а также разработаны методики их определения, позволяющие адекватно оценить качество и стандартность фармацевтической субстанции ЛХС-1208.

Ключевые слова: индолакарбазолы, анализ, стандартизация, фармацевтическая субстанция, спектроскопия, хроматография

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

Вклад авторов. З. С. Шпрах, Е. В. Игнатьева и И. В. Ярцева разработали план экспериментов. Л. В. Эктова синтезировала образцы. Д. А. Козин, Е. В. Игнатьева, А. П. Будько провели исследования фармацевтической субстанции ЛХС-1208. О. В. Нестерова, В. Ю. Решетняк и Е. А. Панкратова принимали участие в написании текста статьи. Все авторы принимали участие в анализе и обсуждении полученных результатов.

Для цитирования: Игнатьева Е. В., Ярцева И. В., Шпрах З. С., Будько А. П., Эктова Л. В., Козин Д. А., Решетняк В. Ю., Нестерова О. В., Панкратова Е. А. Стандартизация фармацевтической субстанции препарата ЛХС-1208. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2021;10(3):88–94. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-3-88-94>

Standardization of the Pharmaceutical Substance of the Drug LCS-1208

Elena V. Ignateva¹, Irina V. Yartseva¹, Zoya S. Shprakh^{1,2}, Andrej P. Bud'ko¹, Lydya V. Ektova¹,
Dmytry A. Kozin^{1,2*}, Vladimir Yu. Reshetnyak², Olga V. Nesterova², Elizaveta A. Pankratova²

¹ FSBI "National Medical Research Center of Oncology. N. N. Blokhin", 23, 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: Dmytry A. Kozin. E-mail: kozin1993@inbox.ru

ORCID: Elena V. Ignateva – <https://orcid.org/0000-0002-9200-4492>; Irina V. Yartseva – <https://orcid.org/0000-0002-8818-7812>; Zoya S. Shprakh – <https://orcid.org/0003-3034-750X>;

Andrej P. Bud'ko – <https://orcid.org/0000-0001-6594-4051>; Lydya V. Ektova – <https://orcid.org/0000-0002-3987-6072>; Dmytry A. Kozin – <https://orcid.org/0000-0003-1125-1932>;

Vladimir Yu. Reshetnyak – <https://orcid.org/0000-0003-1704-7828>; Olga V. Nesterova – <https://orcid.org/0000-0002-7424-0627>;

Elizaveta A. Pankratova – <https://orcid.org/0000-0003-1237-1207>.

Received: 12.04.2021

Revised: 11.06.2021

Published: 25.08.2021

© Игнатьева Е. В., Ярцева И. В., Шпрах З. С., Будько А. П., Эктова Л. В., Козин Д. А., Решетняк В. Ю., Нестерова О. В., Панкратова Е. А., 2021

© Ignateva E. V., Yartseva I. V., Shprakh Z. S., Bud'ko A. P., Ektova L. V., Kozin D. A., Reshetnyak V. Yu., Nesterova O. V., Pankratova E. A., 2021

Abstract

Introduction. Indolocarbazole derivatives are of increasing scientific interest for practical oncology. A number of N-glycosides, indolo[2,3-a]carbazole under the laboratory code LCS, were synthesized in the laboratory of chemical synthesis of the National Medical Center of Oncology named after N.N. Blokhin. Currently, one of the most promising compounds in this class is LCS-1208, a representative of the arabinoside class of indolo [2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-5,7-dione. According to the mechanism of biological action, LCS-1208 is a protein kinase C inhibitor and is of great interest for the treatment of malignant neoplasms.

Aim. chemical and pharmaceutical standardization of the pharmaceutical substance LCS-1208.

Materials and methods. Laboratory samples of pharmaceutical substance LCS-1208. Methods of investigation: gravimetry, spectrophotometry, polarimetry, high-performance liquid chromatography (HPLC), high-resolution nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy and infrared (IR) spectroscopy.

Results and discussion. The quality assessment of LCS-1208 was carried out according to the indicators adopted in the XIV edition of the State Pharmacopoeia of the Russian Federation for quality control of pharmaceutical substances. LCS-1208 – orange amorphous powder, odorless; soluble in dimethylsulfoxide (DMSO) and dimethylformamide (DMF); very slightly soluble in 95 % ethyl alcohol and practically insoluble in water. The authenticity of the substance is confirmed by NMR and IR spectra, as well as electronic absorption spectra. The values of the specific optical rotation of LCS-1208 (1 % solution in DMF) are placed in the range from +58° to +61°. All the studied samples of the substance were free of inorganic impurities, sulphate ash, heavy metals and contained no more than 1.0 % water, determined by the K. Fischer titration method. The content of possible related impurities in the substance LCS-1208 and the content of the main active substance were determined by HPLC. The studied laboratory series of the pharmaceutical substance LCS-1208 contained no more than 1.0 % of any single and no more than 3 % of the total unidentified impurities. The content of the main active substance was more than 97 %.

Conclusion. As a result of the work carried out, quality criteria and parameters were selected and methods for their determination were developed, which allow to adequately assess the quality and standardness of the pharmaceutical substance LCS-1208.

Keywords: indolocarbazoles, analysis, standardization, pharmaceutical substances, spectrophotometry, chromatography

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. Zoya S. Shprakh, Elena V. Ignateva and Irina V. Yartseva developed a plan of experiments. Lydya V. Ektova synthesized samples. Dmytry A. Kozin, Elena V. Ignatieva and Andrej P. Bud'ko conducted studies of the pharmaceutical substance LCS-1208. Olga V. Nesterova, Vladimir Yu. Reshetnyak and Elizaveta A. Pankratova took part in writing the text of the article. All the authors participated in the analysis and discussion of the results.

For citation: Ignateva E. V., Yartseva I. V., Shprakh Z. S., Bud'ko A. P., Ektova L. V., Kozin D. A., Reshetnyak V. Yu., Nesterova O. V., Pankratova E. A. Standardization of the pharmaceutical substance of the drug LCS-1208. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration*. 2021;10(3):88–94. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-3-88-94>

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на большой выбор соединений, проявляющих противоопухолевую активность, и разнообразие механизмов их действия эффективность большинства из существующих лекарственных средств, применяемых в онкологии, продолжает оставаться недостаточной. В связи с этим создание эффективных оригинальных отечественных противоопухолевых препаратов по-прежнему сохраняет свою актуальность. За счет широкого спектра биологической активности все больший научный интерес среди гетероциклических соединений природного и синтетического происхождения вызывают производные индолокарбазола [1–3]. Широкий спектр биологической активности производных индолокарбазола во многом обуславливается их мультитаргетностью: индолокарбазолы являются ингибиторами ряда протеинкиназ и топоизомеразы I [2–5], что делает их потенциальными кандидатами на роль новых противоопухолевых препаратов [6–8]. В лаборатории химического синтеза Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н. Н. Блохина синтезирован ряд N-гликозидов индоло[2,3-a]карбазола под лабораторным шифром ЛХС [9]. В настоящий момент одним из наиболее перспективных

соединений этого класса является ЛХС-1208 (6-амино-12-(α-L-арабинопиранозил)индоло[2,3-a]пирроло [3,4-c]карбазол-5,7-дион) (рисунок 1), относящийся по механизму действия к ингибиторам протеинкиназы C. В ходе доклинических исследований ЛХС-1208 показал выраженное цитотоксическое действие как *in vitro*, так и *in vivo* [10]. Для дальнейшего внедрения ЛХС-1208 в медицинскую практику необходима разработка методов контроля качества фармацевтической субстанции для создания соответствующего нормативного документа.

Целью настоящей работы является выбор критериев и параметров стандартизации и разработка методик, необходимых для контроля качества фармацевтической субстанции ЛХС-1208.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Методики стандартизации разрабатывали на двадцати лабораторных образцах фармацевтической субстанции ЛХС-1208, синтезированных в разное время.

Оборудование: весы аналитические Sartorius 2405 (Sartorius, Германия), ядерный магнитно-резонансный (ЯМР) спектрометр Bruker WH-500, (Bruker, США), инфракрасный (ИК) спектрометр Nicolet iS20 (Ther-

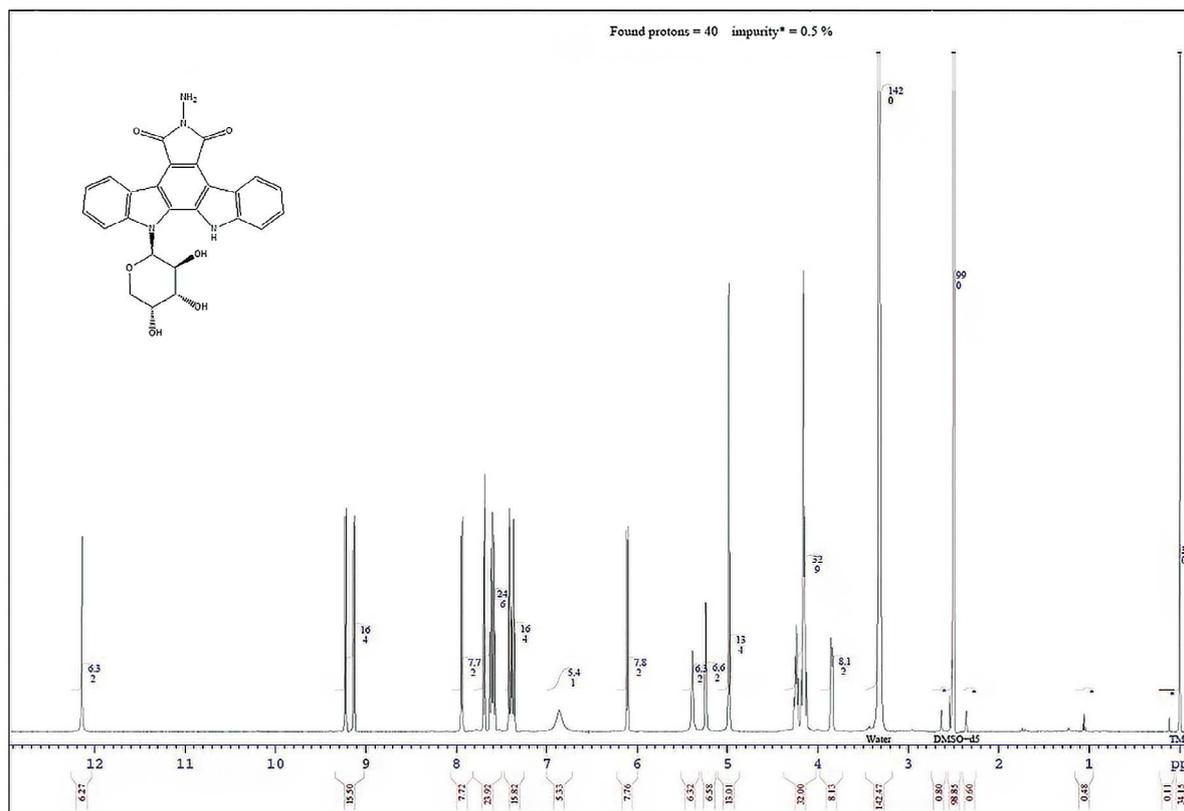


Рисунок 1. Структурная формула ЛХС-1208 и ^1H ЯМР-спектр в ДМСО- d_6

Figure 1. Structural formula of LCS-1208 and ^1H NMR-spectrum in DMSO- d_6

мо Fisher Scientific, США), спектрофотометр Cary 100 (Varian, США), поляриметр Unipol L (Schmidt + Haensch, Германия), муфельная печь СНОЛ 6/11 (ООО «Техно-Терм», Россия), сушильный шкаф ED 23 (Binder, Германия), автоматический титратор VD-20 (Mettler Toledo, Швейцария), аналитический жидкостный хроматограф с диодно-матричным детектором Agilent 1200 (Agilent Technologies, США), холодильник фармацевтический Forma FRPH1204V (Thermo Fisher Scientific, США).

Реактивы: вода очищенная (ФС 2.2.0020.18.), дейтерированный диметилсульфоксид ДМСО- d_6 с содержанием дейтерия 99,96 % (Sigma-Aldrich, США), тетраметилсилан ACS NMR grade $\geq 99,9$ % (Sigma-Aldrich, США), бромид калия IR grade (PIKE Technologies, США), диметилформамид (ДМФА) х.ч. (ООО «ТД «ХИММЕД», Россия), этанол 96 % (ООО «Гиппократ», Россия), трифторуксусная кислота (ТФУК) для ВЭЖХ $\geq 99,0$ % (Sigma-Aldrich, США), ацетонитрил gradient grade для ВЭЖХ (Merck, Германия), диметилсульфоксид (ДМСО) > 99 % (Acros Organics, Бельгия), серная кислота концентрированная (ООО «ТД «ХИММЕД», Россия) и реактивы Hydralan для количественного определения воды по методу К. Фишера (Fluka, Германия).

ИК-спектры снимали в дисках калия бромида (2/200 мг). Для определения угла вращения готовили 1 % раствор ЛХС-1208 в ДМФА.

Высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ) проводили с применением колонки ZORBAX SB-C8 (Agilent Technologies, США) размером частиц 5 мкм, длиной 150 мм и внутренним диаметром 3 мм. Подвижная фаза (ПФ) А – вода:ацетонитрил:ТФУК (900:100:0,1 по объёму), ПФ Б – ацетонитрил:вода:ТФУК (750:250:0,1 по объёму) в градиентном режиме от 100 % ПФ А на 0 минуте до 100 % ПФ Б на 15 минуте при скорости потока 0,6 мл/мин в течение 17 минут. Температура колонки $+40$ °С, длина волны детектора – 315 ± 4 нм. Для получения испытуемого раствора точную навеску образца ЛХС-1208 около 25 мг растворяли в 25 мл смеси ДМСО:ацетонитрил (1:9 по объёму) (раствор А). 5 мл раствора А доводили до объема 25 мл подвижной фазой А (раствор Б). Объем раствора Б, вводимого в петлю инжектора, составлял 5 мкл; каждый образец хроматографировали не менее шести раз. Содержание действующего вещества и примесей в процентах (X) рассчитывали методом внутренней нормализации по формуле:

$$X = \frac{S_i}{\sum S_1 + S_2 + \dots + S_i} \cdot 100 \%,$$

где S_i – площадь пика единичной примеси в испытуемом образце; $S_1 + S_2 + \dots + S_i$ – суммарная площадь всех пиков в испытуемом образце.

Хроматографическую систему считали пригодной, если фактор асимметрии пика ЛХС-1208 составлял не более 1,1, относительное стандартное отклонение времени удерживания не превышало 2 %, а относительное стандартное отклонение площади пика – не более 2 %.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Все представленные для изучения образцы ЛХС-1208 представляли собой аморфный порошок оранжевого цвета без запаха. По принятой в Государственной фармакопее классификации растворимости все испытуемые образцы были растворимы в ДМСО (1:20); умеренно растворимы в ДМФА (1:40); очень мало растворимы в 95%-м этаноле (1:9000) и практически нерастворимы в воде (> 1:10000). Растворы ЛХС-1208 в ДМСО и ДМФА с концентрацией 0,6–0,006 % были прозрачны, что позволило использовать эти растворители в методиках количественного определения.

Строение ЛХС-1208 подтверждено данными фармакопейных физико-химических методов анализа [11]. Так, протонный спектр ядерного магнитного резонанса (¹H ЯМР) высокого разрешения содержит сигналы, соответствующие по положению и форме протонам как углеводного остатка, так и агликона (рисунок 1). Характеристический вид имеет ИК-спектр, в котором наблюдаются сигналы поглощения, присущие функциональным группам, входящим в состав молекулы ЛХС-1208 (рисунок 2). Отражением ароматической природы агликона является электронный спектр поглощения (ЭСП) растворов препарата в ДМФА в области от 250 до 500 нм. Спектральные характеристики подтверждены на всех образцах препарата, представленных для исследования, и могут быть использованы при описании его подлинности.

Особенно важным для фармацевтического анализа является электронный спектр поглощения, поскольку он обладает количественными характеристиками. В ЭСП ЛХС-1208 имеются максимумы при (287 ± 2) нм и (320 ± 2) нм, плечо при (306 ± 2) нм и при (343 ± 2) нм. Наиболее интенсивными сигналами являются максимумы при λ 287 и 320 нм. Отношение значений оптической плотности ($D_{320/D287}$) для изученных серий составило 1,42 ± 0,05 (рисунок 3). Удельный показатель поглощения в наиболее интенсивном максимуме поглощения при 320 нм укладывался в пределы 1054 ± 30. Проведенное дополнительное исследование ЭСП ЛХС-1208 показало, что прямая зависимость интенсивности поглощения от концентрации вещества в растворе наблюдается для обоих максимумов (рисунок 4). Однако сигнал при 320 нм является наиболее интенсивным и более пригодным для количественных определений.

Молекула ЛХС-1208 является оптически активным соединением за счет присутствия в ее структуре углеводного компонента. Поэтому еще одним количественным показателем подлинности и качества может служить удельное оптическое вращение. Результаты, полученные для исследуемых образцов, укладывались в интервал от +58° до +61°.

Так как в процессе синтеза ЛХС-1208 применяли ряд хлорорганических реагентов [9], во всех образцах определяли содержание хлора методом сжигания в колбе с кислородом в соответствии с ОФС.1.2.3.0010.15. Ни в одном из исследуемых образцов хлора не было обнаружено. Образцы также не содержали неорганических примесей, что было показано при испытаниях на сульфатную золу (ОФС.1.2.2.2.0014.15), и тяжелых металлов (ОФС.1.2.2.2.0012.15).

При определении потери в массе при высушивании (ОФС.1.2.1.0010.15, способ 1) и воды по методу

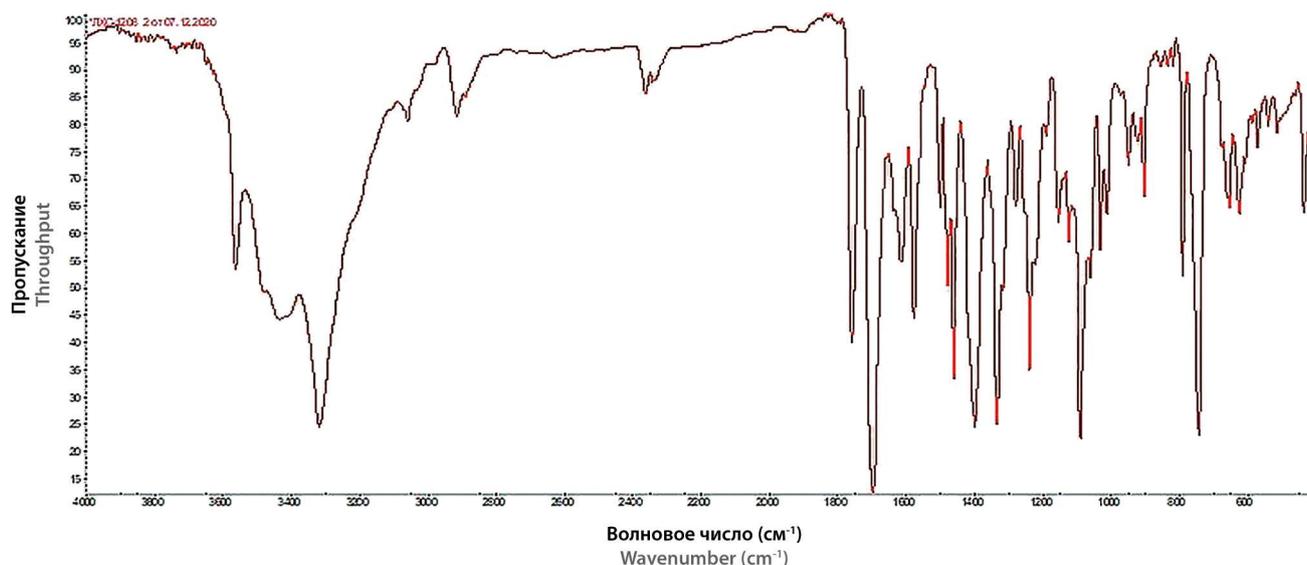


Рисунок 2. ИК-спектр ЛХС-1208 в бромиде калия

Figure 2. IR spectrum of the LCS-1208 in potassium bromide

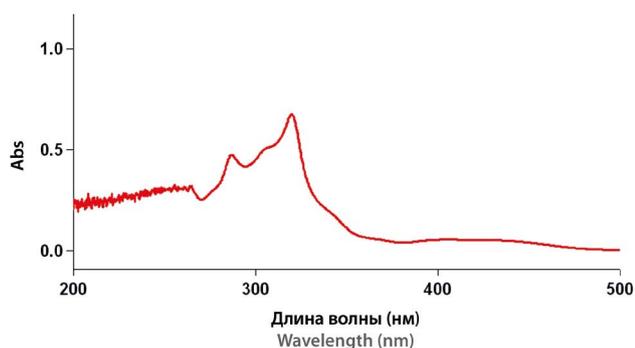


Рисунок 3. Электронный спектр поглощения ЛХС-1208 (0,0006 % раствор в ДМФА)

Figure 3. Electronic absorption spectrum of LCS-1208 (0,0006 % solution in DMF)

К. Фишера (ОФС.1.2.3.0002.15) были получены близкие результаты, не превышающие 1 %. Подобное совпадение результатов может свидетельствовать об отсутствии в образцах органических растворителей.

Для наиболее точного определения родственных примесей и одновременного количественного определения действующего вещества в субстанции ЛХС-1208 применяли метод ВЭЖХ. На полученных хроматограммах всех анализируемых образцов (рисунок 5) обнаруживали основной пик со временем удерживания около 10,00–10,20 минут, а также четыре малоинтенсивных пика примесей неустановленного строения с относительным временем удерживания (RRT) 0,76; 0,84; 0,91 и 1,08. Разрешение между пиком примеси с RRT около 0,95 и пиком ЛХС-1208 было не менее 2,5, а разрешение между пиком примеси с RRT около 1,08 и пиком ЛХС-1208 – не менее 4. Содержание каждой единичной примеси в образцах не превышало 1,0 %, а общая сумма примесей – 3,0 %. В про-

Fig=315,4 Ref=600,50 (ЛХС1208Б113_11_08000007.D)

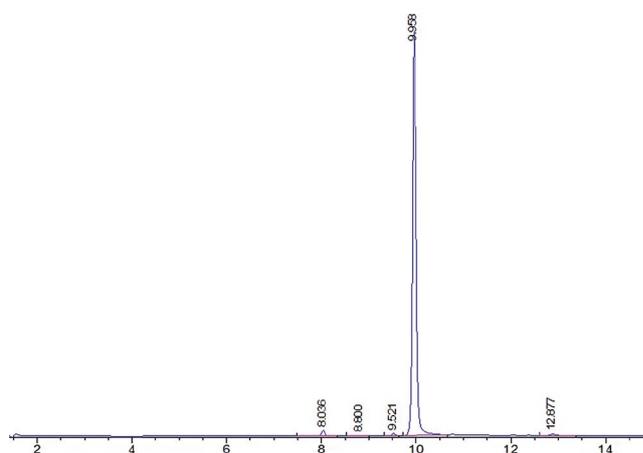


Рисунок 5. Хроматограмма субстанции ЛХС-1208

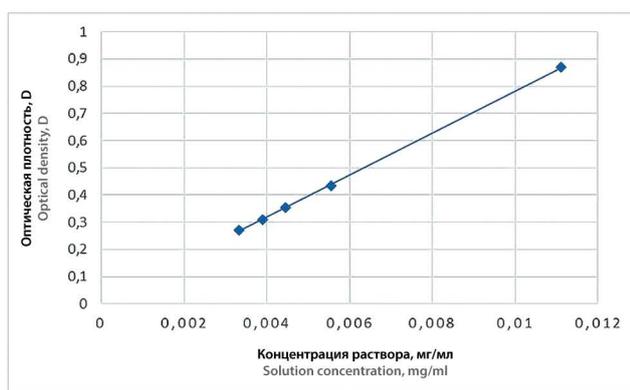
Figure 5. Chromatogram of LCS-1208

цессе исследования субстанции на стабильность была выявлена неизменность профиля примесей и устойчивость времен удерживания и коэффициентов разрешения как основного вещества, так и примесей.

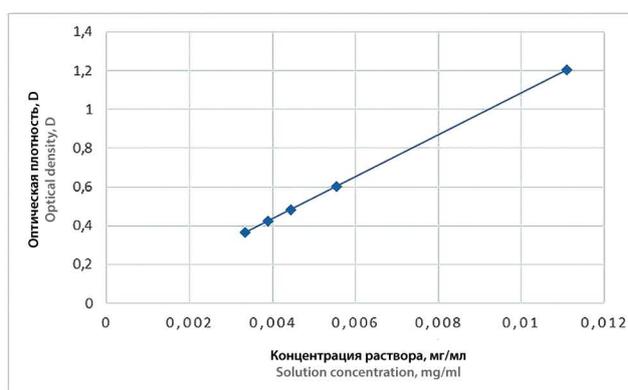
По итогам ВЭЖХ анализа содержание ЛХС-1208 в образцах субстанции составляло не менее 97 %.

На основании результатов проведенных исследований разработана спецификация на фармацевтическую субстанцию ЛХС-1208 (таблица 1).

Исследование стабильности ЛХС-1208 проводили при хранении субстанции в сухом, защищенном от света месте при температуре от +2 до +8 °С (в холодильной камере). Образцы каждой серии хранили в пластиковых банках, укупоренных навинчиваемыми пластиковыми крышками. Контроль качества проводили по вышеописанным критериям. На основе полученных данных установлено, что при хранении об-



А
А



Б
Б

Рисунок 4. Зависимость величины оптической плотности от концентрации растворов ЛХС-1208 в ДМФА:

А – при длине волны (287 ± 2) нм; **Б** – при длине волны (320 ± 2) нм

Figure 4. Dependence of the optical density on the concentration of solutions of the LCS-1208 in DMF:

А – at a wavelength of (287 ± 2) nm; **Б** – at a wavelength of (320 ± 2) nm

Таблица 1. Спецификация на фармацевтическую субстанцию ЛХС-1208

Table 1. Specification for the substance LCS-1208

Показатель Indicator	Методы Methods	Нормы Norms
Описание Description	Визуальный Visual	Аморфный порошок оранжевого цвета, без запаха Amorphous orange powder, odorless
Растворимость Solubility	ГФ XIV SP XIV	Растворим в ДМФА; умеренно растворим в ДМСО; очень мало растворим в спирте этиловом 96 %; практически нерастворим в воде Soluble in DMF; moderately soluble in DMSO; very slightly soluble in 96 % ethyl alcohol; practically insoluble in water
Подлинность Authenticity	Спектрофотометрия Spectrophotometry	Электронный спектр поглощения 0,0006 % раствора в ДМФА в области от 200 до 500 нм должен иметь максимумы поглощения при (287 ± 2) и (320 ± 2) нм The electronic absorption spectrum of 0.0006 % solution in DMFA in the range from 200 to 500 nm should have absorption maxima at (287 ± 2) and (320 ± 2) nm
	ИК-спектроскопия IR spectroscopy	ИК-спектр препарата в области от 4000 до 400 см ⁻¹ должен иметь полное совпадение полос поглощения с ИК-спектром стандартного образца The IR spectrum of the preparation in the region of 4000 to 400 cm ⁻¹ should have a complete coincidence of the absorption bands with the IR spectrum of the standard sample
Удельное вращение Rotation angle	ГФ XIV SP XIV	От +58° до 61° (1 % раствор в ДМФА) From +58° to +61° (1 % solution in DMF)
Родственные примеси Related impurities	ВЭЖХ HPLC	Любая единичная неидентифицированная примесь – не более 1,0 %. Сумма примесей – не более 3,0 % Any single unidentified impurity – no more 1.0 %. The amount of impurities – no more 3.0 %
Сульфатная зола и тяжелые металлы Sulphate ash and heavy metals	ГФ XIV SP XIV	Сульфатная зола не более 0,10 %. Тяжелые металлы – не более 0,001 % Sulphated ash no more than 0.10 %. heavy metals - no more than 0.001 %
Вода Water	ГФ XIV SP XIV	Не более 1,0 % (по методу К. Фишера) Not more 1.0 % (according to the method of K. Fischer)
Количественное определение Assay	ВЭЖХ HPLC	Не менее 97,0 % Not less than 97.0 %

разцов ЛХС-1208 в течение 2 лет в указанных выше условиях значимых изменений качества субстанции не происходит.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синтетическое производное индоло[2,3-а]карбазола ЛХС-1208 является перспективным лекарственным средством для терапии злокачественных новообразований. Проведено исследование параметров, регламентируемых Государственной фармакопеей в качестве наиболее значимых и необходимых для стандартизации новой фармацевтической субстанции.

На основании исследований, проведенных с применением наиболее современных и точных фармакопейных методов анализа, были получены экспериментальные данные, характеризующие качество и сроки хранения субстанции ЛХС-1208, которые в дальнейшем станут основой для разработки нормативного документа по качеству.

ЛИТЕРАТУРА

- Issa S., Prandina A., Bedel N., Rongved P., Yous S., Le Borgne M., Bouaziz Z. Carbazole scaffolds in cancer therapy: a review from 2012 to 2018. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. 2019;34(1):1321–1346. DOI: 10.1080/14756366.2019.1640692.
- Tong J., Jiang G., Li L., Li Y. Molecular docking and 3D QSAR research of indolocarbazole series as cyclin-dependent kinase inhibitors. *Journal of Structural Chemistry*. 2018;59(7):1555–1563. DOI: 10.1134/S0022476618070065.
- Janosik T., Rannug A., Rannug U., Wahlström N., Slätt J., Bergman J. Chemistry and Properties of Indolocarbazoles. *Chemical Reviews*. 2018;118(18):9058–9128. DOI: 10.1021/acs.chemrev.8b00186.
- Cheng X., Zhou B., Liu H., Huo C., Ding W. One new indolocarbazole alkaloid from the *Streptomyces* sp. A22. *Natural Product Research*. 2018;32(21):2583–2588. DOI: 10.1080/14786419.2018.1428595.
- Cinelli M. A. Topoisomerase 1B poisons: Over a half-century of drug leads, clinical candidates, and serendipitous discoveries. *Medicinal Research Reviews*. 2019;39(4):1294–1337. DOI: 10.1002/med.21546.
- Wang J., Jin W., Zhou X., Li J., Xu C., Ma Z., Wang J., Qin L., Zhou B., Ding W., Gao T., Yao H., Chen Z. Identification, Structure–Activity Relationships of Marine-Derived Indolocarbazoles, and a Dual PKC θ / δ Inhibitor with Potent Antipancreatic Cancer Efficacy. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2020;63(21):12978–12991. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.0c01271.
- Zhou B., Qin L.-L., Ding W.-J., Ma Z.-J. Cytotoxic indolocarbazoles alkaloids from the *streptomyces* sp. A65. *Tetrahedron*. 2018;74(7):726–730. DOI: 10.1016/j.tet.2017.12.048.
- Yang C. L., Zhang B., Xue W. W., Li W., Xu. Z. F., Shi J., Shen Y., Jiao R. H., Tan R. X., Ge H. M. Discovery, biosynthesis, and heterologous production of loonamycin, a potent anticancer indolocarbazole alkaloid. *Organic Letters*. 2020;22(12):4665–4669. DOI: 10.1021/acs.orglett.0c01456.
- Éktova L. V., Goryunova O. V., Eremina V. A., Tikhonova N. I., Medvedeva L. A. An Improved Method for the Synthesis of the

- of Indole[2,3-a]Pyrrolo[3,4-c]Carbazole-5,6-Dione N-Glycosides and their Cytotoxic Activity. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2019;53(7):604–609. DOI: 10.1007/s11094-019-02046-4.
10. Ektova L. V., Eremina V. A., Tikhonova N. I., Plikhtyak I. L., Medvedeva L. A., Yartseva I. V., Moiseeva N. I., Golubeva I. S., Yavorskaya I. P., Bud'ko A. P., Tarasova O. I., Pugacheva R. B. Synthesis and Cytotoxic Activity of Indolo[2,3-a]Pyrrolo[3,4-c]Carbazole-5,7-Dione N-Glycosides Substituted on the Maleimide Nitrogen Atom. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2020;54(5):455–458. DOI: 10.1007/s11094-020-02222-x.
11. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV издание. 2018. Доступно по: <https://minzdrav.gov.ru/poleznye-resursy/xiv-izdanie-gosudarstvennoy-farmakopei-rossiyskoy-federatsii>. Ссылка активна на 27.05.2021.
- ## REFERENCES
1. Issa S., Prandina A., Bedel N., Rongved P., Yous S., Le Borgne M., Bouaziz Z. Carbazole scaffolds in cancer therapy: a review from 2012 to 2018. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. 2019;34(1):1321–1346. DOI: 10.1080/14756366.2019.1640692.
2. Tong J., Jiang G., Li L., Li Y. Molecular docking and 3D QSAR research of indolocarbazole series as cyclin-dependent kinase inhibitors. *Journal of Structural Chemistry*. 2018;59(7):1555–1563. DOI: 10.1134/S0022476618070065.
3. Janosik T., Rannug A., Rannug U., Wahlström N., Slätt J., Bergman J. Chemistry and Properties of Indolocarbazoles. *Chemical Reviews*. 2018;118(18):9058–9128. DOI: 10.1021/acs.chemrev.8b00186.
4. Cheng X., Zhou B., Liu H., Huo C., Ding W. One new indolocarbazole alkaloid from the *Streptomyces* sp. A22. *Natural Product Research*. 2018;32(21):2583–2588. DOI: 10.1080/14786419.2018.1428595.
5. Cinelli M. A. Topoisomerase 1B poisons: Over a half-century of drug leads, clinical candidates, and serendipitous discoveries. *Medicinal Research Reviews*. 2019;39(4):1294–1337. DOI: 10.1002/med.21546.
6. Wang J., Jin W., Zhou X., Li J., Xu C., Ma Z., Wang J., Qin L., Zhou B., Ding W., Gao T., Yao H., Chen Z. Identification, Structure–Activity Relationships of Marine-Derived Indolocarbazoles, and a Dual PKC θ / δ Inhibitor with Potent Antipancreatic Cancer Efficacy. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2020;63(21):12978–12991. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.0c01271.
7. Zhou B., Qin L.-L., Ding W.-J., Ma Z.-J. Cytotoxic indolocarbazoles alkaloids from the *Streptomyces* sp. A65. *Tetrahedron*. 2018;74(7):726–730. DOI: 10.1016/j.tet.2017.12.048.
8. Yang C. L., Zhang B., Xue W. W., Li W., Xu. Z. F., Shi J., Shen Y., Jiao R. H., Tan R. X., Ge H. M. Discovery, biosynthesis, and heterologous production of loonamycin, a potent anticancer indolocarbazole alkaloid. *Organic Letters*. 2020;22(12):4665–4669. DOI: 10.1021/acs.orglett.0c01456.
9. Éktova L. V., Goryunova O. V., Eremina V. A., Tikhonova N. I., Medvedeva L. A. An Improved Method for the Synthesis of the of Indole[2,3-a]Pyrrolo[3,4-c]Carbazole-5,6-Dione N-Glycosides and their Cytotoxic Activity. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2019;53(7):604–609. DOI: 10.1007/s11094-019-02046-4.
10. Ektova L. V., Eremina V. A., Tikhonova N. I., Plikhtyak I. L., Medvedeva L. A., Yartseva I. V., Moiseeva N. I., Golubeva I. S., Yavorskaya I. P., Bud'ko A. P., Tarasova O. I., Pugacheva R. B. Synthesis and Cytotoxic Activity of Indolo[2,3-a]Pyrrolo[3,4-c]Carbazole-5,7-Dione N-Glycosides Substituted on the Maleimide Nitrogen Atom. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2020;54(5):455–458. DOI: 10.1007/s11094-020-02222-x.
11. Gosudarstvennaya farmakopeya Rossiyskoy Federatsii. XIV izdanie [State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIV edition]. 2018. Available at: <https://minzdrav.gov.ru/poleznye-resursy/xiv-izdanie-gosudarstvennoy-farmakopei-rossiyskoy-federatsii>. Accessed: 27.05.2021. (In Russ.)