

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2023-22-4-60-67>

Солюбилизация производного 3-гидроксихиназолина, обладающего противоопухолевой активностью

Е.В. Санарова¹, А.В. Ланцова¹, Л.Л. Николаева^{1,2}, В.Н. Осипов¹, Д.В. Гусев¹, Л.М. Борисова¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Екатерина Викторовна Санарова sanarova8686@mail.ru

Введение. Повышение растворимости новых фармакологически активных субстанций – одна из главных задач фармации. Эта задача становится еще более актуальной в области создания лекарственных форм для трудно-растворимых веществ с новым механизмом действия, как в случае с производными 3-гидроксихиназолина, показавшими в опытах *in vitro* способность активировать гибель опухолевых клеток по типу ферроптоза. К таковым относится и OVF-009 – оригинальная отечественная субстанция. В связи с высокой липофильностью данного соединения предложена технология его солюбилизации с применением модифицированного касторового масла (Kolliphor® ELP, BASF, Германия), разрешенного для парентерального применения.

Цель исследования – создать модель лекарственной формы для нового гидрофобного производного хиназолина с целью оценки в дальнейшем спектра его противоопухолевой активности в опытах *in vivo*.

Материалы и методы. Субстанция OVF-009, Kolliphor® ELP, этанол 95 %, Kollidon 17 PF (BASF, Германия), гидроксид натрия, фосфатный буфер, вода для инъекций; спонтанное мицеллообразование, ультразвук, потенциометрия, динамическое светорассеяние, электрофоретический метод, метод вискозиметрии и др.

Результаты. В ходе проведения работы рассмотрены основные свойства мицеллообразующего солюбилизатора Kolliphor® ELP и его водных растворов; получены 10 модельных растворов OVF-009 на основе только Kolliphor® ELP и с добавлением этанола и Kollidon 17PF в различных концентрациях; качество полученных составов оценено по параметрам внешнего вида, прозрачности раствора, pH, стабильности во времени и переносимости лабораторными животными. В результате выбраны 2 состава, приготовленные на фосфатном буфере: состав № 5, который содержит 10 % Kolliphor® ELP и дополнительно 10 % Kollidon 17PF, и состав № 8, в котором, помимо основного солюбилизатора, добавлены 10 % этанола и 16 % Kollidon 17PF. Оба состава имеют нейтральный pH, хранятся на протяжении 24 ч и удовлетворительно переносятся лабораторными животными.

Заключение. Выбранные модельные составы для солюбилизации субстанции OVF-009 на основе Kolliphor® ELP позволили обеспечить концентрацию действующего вещества в растворе, пригодную для проведения в дальнейшем биологических экспериментов на животных.

Ключевые слова: производное хиназолина, ферроптоз, фармацевтическая разработка, солюбилизация, модель лекарственной формы

Для цитирования: Санарова Е.В., Ланцова А.В., Николаева Л.Л. и др. Солюбилизация производного 3-гидроксихиназолина, обладающего противоопухолевой активностью. Российский биотерапевтический журнал 2023;22(4): 60–7. DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2023-22-4-60-67>

Solubilization of 3-hydroxyquinazoline derivative with antitumor activity

Ekaterina V. Sanarova¹, Anna V. Lantsova¹, Ludmila L. Nikolaeva^{1,2}, Vasilii N. Osipov¹, Dmitriy V. Gusev¹, Larisa M. Borisova¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); bld. 2, 8 Trubetskaya St., 119991 Moscow, Russia

Contacts: Ekaterina Viktorovna Sanarova sanarova8686@mail.ru

Background. Increasing the solubility of new pharmacologically active substances is one of the main tasks of pharmacy. It becomes even more relevant in the field of creating dosage forms for difficult-to-solubilise substances with a new mechanism of action, as in the case of 3-hydroxyquinazoline derivatives, which have shown *in vivo* experiments the ability to activate tumour cell death by ferroptosis. This includes OVF-009 – an original domestic substance. Due to the solubility of this compound in oils, the technology of its solubilisation using modified castor oil (Kolliphor® ELP, BASF, Germany), approved for parenteral use, was proposed.

Aim. To create a model dosage form for a new hydrophobic quinazoline derivative in order to further evaluate the spectrum of its antitumour activity in *in vivo* experiments.

Materials and methods. OVF-009, Kolliphor® ELP, 95 % ethanol, Kollidon 17 PF (BASF, Germany), sodium hydroxide, phosphate buffer, water for injection; spontaneous micelle formation, ultrasound, potentiometry, dynamic light scattering, electrophoretic method, viscometry method, etc.

Results. The main properties of micelle-forming solubiliser Kolliphor® ELP and its aqueous solutions were considered; 10 model solutions OVF-009 based only on Kolliphor® ELP and with addition of ethanol and Kollidon 17PF in different concentrations were obtained; the quality of the obtained compositions was evaluated by parameters – appearance, solution transparency, pH, stability over time and tolerability by laboratory animals. As a result, two formulations prepared on phosphate buffer were chosen: formulation No 5, which contains 10 % Kolliphor® ELP and additionally 10 % polyvinylpyrrolidone, and formulation No 8, in which in addition to the main solubiliser 10 % ethanol and 16 % polyvinylpyrrolidone were added. Both formulations have neutral pH, can be stored for 24 h and are tolerated by laboratory animals.

Conclusion. The selected model compositions for solubilisation of the substance OVF-009 on the basis of Kolliphor® ELP allowed to provide the concentration of the active substance in the solution suitable for further biological experiments on animals.

Keywords: quinazoline derivative, ferroptosis, pharmaceutical development, solubilization, dosage form model

For citation: Sanarova E.V., Lantsova A.V., Nikolaeva L.L. et al. Solubilization of 3-hydroxyquinazoline derivative with antitumor activity. Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Journal of Biotherapy 2023;22(4):60–7. DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2023-22-4-60-67>

Введение

Явление ферроптоза (ФП) — железозависимой программируемой гибели клетки — обнаружено в 2012 г. [1–4]. К настоящему времени синтезирован ряд субстанций, индуцирующих ФП в опухолевых клетках, но нет ни одного зарегистрированного препарата на их основе, хотя над этим работают ученые во многих странах мира, в том числе и в России. В лаборатории химического синтеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России ведется работа по синтезу целого ряда перспективных индукторов ФП, являющихся по химической природе производными 3-гидроксихиназолина (ПГХ). Синтезированные соединения, входящие в эту группу, показали в предварительных опытах *in vitro* достаточно высокую цитотоксическую активность и способность индуцировать ФП, у соединения OVF-009 эти показатели были выше, чем у эталонного вещества — эрастина [5–7]. Исследование эрастина и его аналогов *in vivo* в настоящее время лимитировано низкой биодоступностью соединений, обусловленной неспособностью их растворяться в воде. В литературе исследователями не акцентируется вопрос о способах растворения эрастина [8, 9].

В нашей работе на этапе изучения OVF-009 — при проведении опытов *in vivo* — возникли трудности, связанные с нерастворимостью нового соединения

в воде и водных растворителях. Оказалось, что данное соединение растворяется только в органических растворителях, таких как этилацетат, хлороформ, ацетонитрил, диметилформамид, диметилсульфоксид (ДМСО), этанол, и различных маслах. В связи с этим необходимо было подобрать адекватный солюбилизатор или комплекс солюбилизаторов для возможности парентерального введения ПГХ в организм.

В настоящее время в фармацевтической технологии существует множество методов солюбилизации [10, 11]. Они включают применение поверхностно-активных веществ, комплексообразователей [12–15], введение в состав органических растворителей [16], получение систем доставки [17] и мн. др. В нашем случае способность OVF-009 растворяться в растительном масле позволила выдвинуть гипотезу о возможной эффективности применения полиоксил-35-касторового масла (макрогола глицерилрицинолеат, Kolliphor® ELP, BASF, Германия) для солюбилизации этого соединения. Kolliphor® ELP представляет собой высоко очищенное вспомогательное вещество с низким содержанием воды (<0,5 %), свободных жирных кислот (<1 %), пальмитиновой, олеиновой кислот и других, что позволяет применять его для получения парентеральных лекарственных форм, и при этом обладает мицеллообразующим механизмом солюбилизации [18, 19].

Сегодня существует ряд противоопухолевых препаратов, содержащих в составе в качестве солюбилизатора макромолекулы глицерилрицинолеат, например Таксол®, Абитаксел, Интаксел, Икземпра® и др. В препарате Таксол®, выпускаемом в виде концентрата для приготовления раствора для инфузий, в 1 мл содержится паклитаксела 6 мг, макромолекулы глицерилрицинолеата — 527 мг и этанола — 396 мг. Перед введением препарат разбавляют до концентрации 0,3–1,2 мг/мл (5–20 раз) одним из предложенных растворителей (0,9 % раствором натрия хлорида, 5 % раствором декстрозы и др.). Причем приготовленные растворы могут опалесцировать из-за присутствующей в составе лекарственной формы основы-носителя — макромолекулы глицерилрицинолеата.

В препарате Икземпра®, выпускаемом в виде лиофилизата для приготовления раствора для инфузий в 2 флаконах, в 1 флаконе содержится иксабепилона 15 мг и прилагаемый растворитель, содержащий в 1 флаконе макромолекулы глицерилрицинолеата 4,0 мл и этанола 4,0 мл. Перед введением хранившиеся в холодильнике флаконы с лиофилизатом и растворителем выдерживают при комнатной температуре приблизительно 30 мин (вначале во флаконе с растворителем может наблюдаться помутнение, которое исчезает при достижении необходимой температуры). Растворитель и лиофилизат объединяют с получением раствора с концентрацией иксабепилона 2 мг/мл, а перед введением пациенту восстановленный раствор разводят инфузионным раствором с pH от 6,0 до 9,0 (например, растворами Рингера лактата или Рингера ацетата) с получением конечного раствора с концентрацией от 0,2 до 0,6 мг/мл (разведение в 3–10 раз), который стабилен в течение 6 ч при комнатной температуре.

Основываясь на имеющемся опыте применения макромолекулы глицерилрицинолеата как вспомогательного вещества нами принято решение об изготовлении модельных растворов OVF-009 с применением только этого солюбилизатора либо в комплексе с другими соразтворителями (спиртом этиловым, поливинилпирролидоном [ПВП] марки Kollidon 17PF [BASF, Германия]).

Цель исследования — создать модель лекарственной формы для нового гидрофобного ПГХ с целью оценки в дальнейшем спектра его противоопухолевой активности в опытах *in vivo*.

Материалы и методы

Объект исследования. В качестве объекта исследования выбрана оригинальная субстанция OVF-009 (лаборатория химического синтеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, РФ), представляющая собой внешне белый кристаллический порошок без запаха с температурой плавления

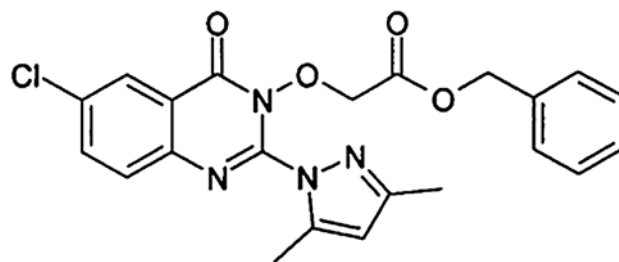


Рис. 1. Структурная формула OVF-009

Fig. 1. Structural formula OVF-009

95 °С; химическое название — бензил2-((2-(3,5-диметил-1Н-пиразол-1-ил)-6-хлор-4-оксохиназолин-3(4Н)-ил)окси)ацетат (рис. 1 [7]). Данное вещество нерастворимо в воде, но обладает растворимостью в маслах, ацетоне, ДМСО, этаноле.

Солюбилизатор Kolliphor® ELP, получение водных растворов на его основе и их оценка. Для эффективной солюбилизации OVF-009 выбран солюбилизатор — Kolliphor® ELP, представляющий собой полиоксиэтилированное касторовое масло и разрешенный для парентерального применения. Внешне данное вспомогательное вещество представляет собой (при комнатной температуре) вязкую желтоватую прозрачную жидкость с характерным запахом.

Водные растворы солюбилизатора в концентрациях 10–25 % получали путем разбавления отвешенных количеств Kolliphor® ELP водой для инъекций (ФС.2.2.0019.15). Полученные растворы оценивали по показателям: внешний вид; значение pH определяли потенциометрически на pH-метре HANNA pH 2211 (Hanna Instruments, Румыния); динамическую вязкость — на вискозиметре Vibro Viscometer SV10 (AND, Япония); размер мицелл с указанием индекса полидисперсности — методом динамического светорассеяния, а ζ-потенциал (заряд частиц) — электрофоретическим методом на анализаторе Zetasizer Nano ZS 3600 (Malvern, Великобритания) с использованием стандартного протокола исследования.

Получение солюбилизаторов на основе Kolliphor® ELP. Получение солюбилизаторов с OVF-009 проводили на основе составов, представленных в табл. 1. Модельные растворы № 1 и 2 с использованием для солюбилизации только Kolliphor® ELP получали методом спонтанного мицеллообразования путем прямого смешения субстанции с солюбилизатором и нагреванием до 60 °С на магнитной мешалке с подогревом MR Hei-Standard (Heildolph, Германия), с последующим доведением объема раствора водой для инъекций (рис. 2, I). Модельные растворы № 3 и 4 получали по такой же технологии, но с добавлением этилового спирта на 1-м этапе (рис. 2, II). Модельные растворы № 5, 6, 9 получали путем прямого смешения субстанции с Kolliphor® ELP и нагреванием

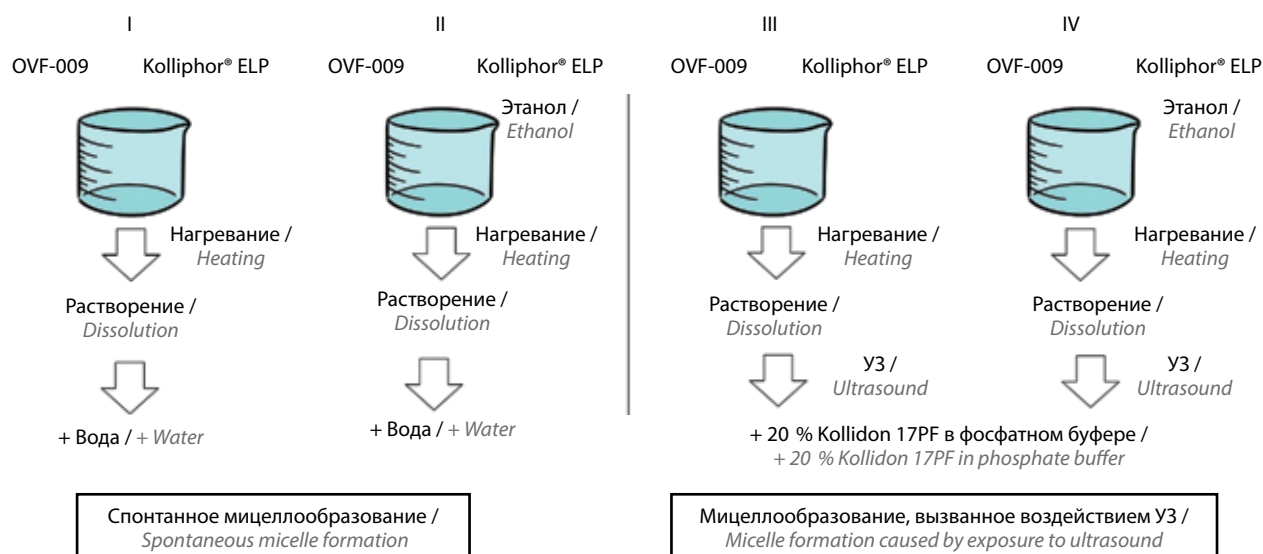


Рис. 2. Схематическая технология получения модельных растворов OVF-009

Fig. 2. Schematic technology for preparation of model solutions OVF-009

до 60 °C на магнитной мешалке с подогревом, с последующим доведением объема раствора 20 % раствором ПВП марки Kollidon 17PF (BASF, Германия) в фосфатном буфере (рис. 2, III) и помещением в ультразвуковую (УЗ) ванну (Cole-Parmer 8853, США) на 2 мин. В состав № 6 на последнем этапе добавляли 1 % NaOH (до pH 9) с целью оценить влияние щелочной среды на стабильность раствора. Модельные растворы № 7, 8, 10 получали по такой же технологии, но с добавлением этилового спирта на 1-м этапе (рис. 2, IV).

Оценка солюбилизаторов на основе Kolliphor® ELP.

Полученные составы оценивались первоначально по параметрам «внешний вид» и «прозрачность (полнота растворения)/отсутствие осадка», а затем для прозрачных растворов без осадка оценивали значение pH и стабильность в процессе хранения (в условиях комнатной температуры, при освещении). Растворы, стабильные более 1 ч, передавали в лабораторию экспериментальной химиотерапии для оценки переносимости интактными лабораторными животными в дозе 50 мг/кг.

Результаты

Фармацевтическая разработка для вновь синтезированной субстанции, обладающей потенциальной фармакологической активностью, включает ряд обязательных этапов: научное обоснование выбора рациональной лекарственной формы для активной фармацевтической субстанции, разработку состава и его обоснование, стандартизацию, исследование стабильности и др. Нами проведен этап фармацевтической разработки, включающий разработку состава лекарственной формы, для новой отечественной

субстанции OVF-009, показавшей фармакологическую активность в опытах *in vitro*.

Первоначально изучили свойства выбранного солюбилизатора Kolliphor® ELP и его водных растворов в наиболее часто применяемых концентрациях 10–25 % масс (табл. 2). В результате показано, что в концентрациях 10–20 % данный солюбилизатор в водном растворе формирует одиночные мицеллы (с размером примерно 10 нм), слабо отрицательно заряженные. В концентрации 25 % начинается укрупнение частиц и повышение вязкости раствора, что неприемлемо технологически. Кроме того, выяснили, что получаемые растворы имели кислотное значение pH, степень влияния которого на солюбилизацию и стабильность OVF-009 оценена ниже.

Исходя из полученных данных разработаны технология спонтанного мицеллообразования для субстанции OVF-009 с применением Kolliphor® ELP и технология с применением УЗ для потенцирования образования мицелл (рис. 2). В ходе оценки 10 полученных модельных растворов по ключевым критериям (табл. 3), таким как внешний вид раствора, прозрачность, pH, стабильность во времени, первоначально удалось отобрать 5 моделей (составы № 1, 2, 5, 6, 8). Все эти составы прошли проверку на переносимость лабораторными животными. Первые 2 состава, полученные на основе только солюбилизатора и воды при спонтанном мицеллообразовании, имели хорошие показатели стабильности при значении pH на уровне 4,5. Однако при переходе к опытам на животных с перевитыми опухолями данные растворы, которые вводили внутривенно в дозе 50 мг/кг, были малоэффективны (торможение роста опухоли менее 20 % — неопубликованные данные). Это может

Таблица 1. Составы модельных растворов OVF-009

Table 1. Compositions of model solutions OVF-009

Состав Composition	Содержание, % Content, %						
	OVF-009	Kolliphor® ELP	Спирт этиловый Ethanol	ПВП Polyvinyl- pyrrolidone	1 % NaOH	Вода для инъекций Water for injection	Фосфатный буфер Phosphate buffer
1	0,20	15,0	—	—	—	До 100,0	—
2	0,25	20,0	—	—	—	До 100,0	—
3	0,20	10,0	5,0	—	—	До 100,0	—
4	0,25	20,0	5,0	—	—	До 100,0	—
5	0,25	9,0	—	10,0	—	—	До 100,0
6	0,2	6,0	—	16,0	0,0004	—	До 100,0
7	0,2	7,5	7,5	17,0	—	—	До 100,0
8	0,25	10,0	10,0	16,0	—	—	До 100,0
9	0,2	5,0	—	8,0	—	—	До 100,0
10	0,2	5,5	8,0	15,0	—	—	До 100,0

Таблица 2. Свойства Kolliphor® ELP и его водных растворов

Table 2. Properties of Kolliphor® ELP and its aqueous solutions

Образец Sample	Внешний вид Appearance	pH при 22 °C pH at 22 °C	Вязкость при 22 °C, мПА*с Viscosity at 22 °C, mPa*s	Размер частиц, нм/ин- декс полидисперсности Particle size, nm/polydispersity index	ζ-потенциал, мВ ζ-potential, mV
«Чистый» Kolliphor® ELP “Clean” Kolliphor® ELP	Желтоватая вязкая жид- кость Yellowish viscous liquid	—	830	—	—
10 % водный раствор Kolliphor® ELP 10 % aqueous solution of Kolliphor® ELP	Желтова- тый раствор с опалесцен- цией Yellowish solution with opalescence	4,9	2	11/0,100	–3,99
15 % водный раствор Kolliphor® ELP 15 % aqueous solution of Kolliphor® ELP		4,5	3	11/0,222	–2,76
20 % водный раствор Kolliphor® ELP 20 % aqueous solution of Kolliphor® ELP		4,5	4	14/0,333	–2,39
25 % водный раствор Kolliphor® ELP 25 % aqueous solution of Kolliphor® ELP		4,5	12	39/0,250	–1,13

Таблица 3. Оценка качества модельных растворов OVF-009

Table 3. Quality assessment of model solutions OVF-009

Состав Composition	Оцениваемый параметр Estimated parameter				
	Внешний вид Appearance	Прозрачность/осадок Transparency/precipitation	pH	Стабильность во времени Stability in time	Переносимость лабораторными животными Tolerance in laboratory animals
1	Бесцветный раствор Colorless solution	Прозрачный раствор Transparent solution	4,5	Через 24 ч выпал белый осадок After 24 h, a white precipitate precipitated	Животные живы, поведение адекватное The animals are alive, behavior is adequate
2	Бесцветный раствор Colorless solution	Прозрачный раствор Transparent solution	4,5	Через 72 ч выпал белый осадок After 72 h, a white precipitate precipitated	Животные живы, поведение адекватное The animals are alive, behavior is adequate
3	Бесцветный раствор Colorless solution	Прозрачный раствор Transparent solution	4,9	Через 1 ч выпал белый осадок After an 1 h, a white precipitate fell out	—
4	Белая дисперсия White dispersion	Мутная дисперсия Cloudy dispersion	—	—	—
5	Бесцветный раствор Colorless solution	Прозрачный раствор Transparent solution	7,2	Через 24 ч выпал белый осадок After 24 h, a white precipitate precipitated	Животные живы, поведение адекватное The animals are alive, behavior is adequate
6	Бесцветный раствор Colorless solution	Прозрачный раствор Transparent solution	9,2	Через 2 ч помутнел After 2 h, it turned cloudy	Животные живы, поведение адекватное The animals are alive, behavior is adequate
7	Белая дисперсия White dispersion	Мутная дисперсия Cloudy dispersion	—	—	—
8	Бесцветный раствор Colorless solution	Прозрачный раствор Transparent solution	7,4	Через 24 ч выпал белый осадок After 24 h, a white precipitate precipitated	Животные живы, поведение адекватное The animals are alive, behavior is adequate
9	Белая дисперсия White dispersion	Мутная дисперсия с осадком Cloudy dispersion with sediment	—	—	—
10	Белая дисперсия White dispersion	Мутная дисперсия с осадком Cloudy dispersion with sediment	—	—	—

быть связано с неактивностью OVF-009 в кислой среде, так как при таком же пути введения этой же субстанции в 10 % ДМСО эффект на аналогичной опухолевой модели был в разы выше (неопубликованные данные).

При анализе 3 других составов оказалось, что состав № 6 с щелочным pH стабилен в течение короткого периода (2 ч), в отличие от составов № 5 и 8, значение pH которых было близко к нейтральному, а период стабильности составил 24 ч. Оценка проти-

воопухолевой эффективности этих составов проводится в настоящее время.

Заключение

Из предложенных составов модельных растворов для солюбилизации субстанции OVF-009 по критериям прозрачности раствора и стабильности во времени выбраны составы на основе Kolliphor® ELP № 5 и 8. Состав № 5 содержит дополнительно 10 % ПВП,

а в состав № 8, помимо основного солюбилизатора, добавлены 10 % этанола и 16 % ПВП. Оба состава приготовлены на фосфатном буфере и имеют нейтральный pH. Выбранные составы переданы для проведения биологических экспериментов, а период их стабильности в дальнейшем планируется удлинять

с применением метода лиофилизации. Предложенный технологический подход перспективен с точки зрения использования для солюбилизации других новых труднорастворимых ПГХ с целью обеспечения проведения скрининга и выявления наиболее эффективных соединений *in vivo*.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Dixon S.J., Stockwell B.R. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell* 2012;49:1060–72. DOI: 10.1016/j.cell.2012.03.042
- Tang D., Kroemer G. Ferroptosis. *Curr Biol* 2020;30(21):1292–97. DOI: 10.1016/j.cub.2020.09.068
- Zhang C., Liu X., Chen S.J.Y. et al. Ferroptosis in cancer therapy: a novel approach to reversing drug resistance. *Mol Cancer* 2022;21(1):47. DOI: 10.1186/s12943-022-01530-y
- Борисова Л.М., Голубева И.С., Киселева М.П. Молекулярные характеристики ферроптоза. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)* 2019;3:11–6. DOI: 10.34673/ismu.2020.49.16.002
- Borisova L.M., Golubeva I.S., Kiseleva M.P. Molecular determinants of ferroptosis. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal = Siberian Medical Journal (Irkutsk)* 2019;3:11–16. (In Russ.) DOI: 10.34673/ismu.2020.49.16.002
- Борисова Л.М., Осипов В.Н., Гусев Д.В. и др. Производное 3-гидроксихиназолина, аналог эрастина, индуцирует ферроптоз в метастатических клетках меланомы. *Российский биотерапевтический журнал* 2021;20(1):67–73. DOI: 10.17650/1726-9784-2021-20-1-67-73
- Borisova L.M., Osipov V.N., Gusev D.V. et al. 3-Hydroxyquinazoline derivative, an analogue of erastin, induces ferroptosis in metastatic melanoma cells. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Journal of Biotherapy* 2021;20(1): 67–73. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2021-20-1-67-73
- Борисова Л.М., Осипов В.Н., Голубева И.С. и др. Производные 3-гидроксихиназолина, аналоги эрастина, индуцируют ферроптоз в клетках карциномы молочной железы. *Успехи молекулярной онкологии* 2022;9(1):48–56. DOI: 10.17650/2313-805X-2022-9-1-48-56
- Borisova L.M., Osipov V.N., Golubeva I.S. et al. 3-Hydroxyquinazoline derivative, an analogue of erastin, induces ferroptosis in breast cancer cells. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology* 2022;9(1):48–56 (In Russ.). DOI: 10.17650/2313-805X-2022-9-1-48-56
- Вартанян А.А., Осипов В.Н., Хоченков Д.А. и др. Производные киназолина, индуцирующие ферроптоз в метастатических клетках меланомы и рака толстой кишки. Патент Рос. Федерация № 2722308 C1 от 28.05.2020.
- Vartanyan A.A., Osipov V.N., Khochenkov D.A. et al. Quinazoline derivatives inducing ferroptosis in metastatic melanoma cells and colon cancer. RU 2722308C1 from 28.05.2020. (In Russ.)
- Viswanathan V.S., Ryan M.J., Dhruv H.D. et al. Dependency of a therapy-resistant state of cancer cells on a lipid peroxidase pathway. *Nature* 2017;547(7664):453–7. DOI: 10.1038/nature23007
- Cao J., Chen X., Jiang L. et al. DJ-1 suppresses ferroptosis through preserving the activity of S-adenosyl homocysteine hydrolase. *Nat Commun* 2020;11(1):1251. DOI: 10.1038/s41467-020-15109-y
- Oborotova N.A., Sanarova E.V. Role of new pharmaceutical technologies in enhancing the selectivity of antitumor drugs. *Zhurnal obshchei khimii = Russian Journal of General Chemistry* 2013;83(12):2541–7. DOI: 10.1134/S1070363213120529
- Гулякин И.Д., Николаева Л.Л., Оборотова Н.А. и др. Основные методы повышения растворимости гидрофобных и труднорастворимых веществ. *Разработка и регистрация лекарственных средств* 2016;2(15):52–9.
- Gulyakin I.D., Nikolaeva L.L., Oborotova N.A. et al. Common methods increasing the solubility of poorly soluble hydrophobic substances. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug Development and Registration* 2016;2(15):52–9. (In Russ.)
- Plotnikova E.A., Stramova V.O., Morozova N.B. et al. Solubilization of hydrophobic bacteriochlorin-based photosensitizers in micelles of surfactants. *Biomedical Photonics* 2019;8(1):18–23. DOI: 10.24931/2413-9432-2019-8-1-18-23
- Liu L., Liang Z., Zhou Y. et al. Effect of amphotericin B on the thermodynamic stability, aggregation state, hemolysis and antifungal activity of amphotericin B-nonionic surfactant micellar system. *J Mol Liq* 2023;376(4):121486. DOI: 10.1016/j.molliq.2023.121486
- Кречетов С.П., Масленикова М.С., Соловьева Н.Л., Краснюк И.И. Обоснование оптимального состава композиций ресвератрола с солюбилизаторами. *Российский биотерапевтический журнал* 2021;20(3):57–65. DOI: 10.17650/1726-9784-2021-20-3-57-65
- Krechetov S.P., Maslennikova M.S., Solovieva N.L., Krasnyuk I.I. Development of optimal composition formulation of resveratrol and solubilizers. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Journal of Biotherapy* 2021;20(3):57–65. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2021-20-3-57-65
- Sanarova E.V., Lantsova A.V., Nikolaeva L.L. et al. Using polysorbates to create parenteral dosage forms of hydrophobic substances (A review). *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal = Pharmaceutical Chemistry Journal* 2022;56(7):974–8. DOI: 10.1007/s11094-022-02735-7
- Ланцова А.В., Санарова Е.В., Оборотова Н.А. и др. Разработка технологии получения инъекционной лекарственной формы на основе отечественной субстанции производной индолокарбазола – ЛХС-1208. *Российский биотерапевтический журнал* 2014;13(3):25–32.
- Lantsova A.V., Sanarova E.V., Oborotova N.A. et al. Development of technology for injectable dosage form based on the national substance from the class of indolocarbazoles – LHS-1208. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Journal of Biotherapy* 2014;13(3):25–32. (In Russ.)
- Санарова Е.В., Полозкова А.П., Меерович И.Г. и др. Количественное определение тиосенса в новой липосомальной лекарственной форме. *Химико-фармацевтический журнал* 2012;46(6):54–6.
- Sanarova E.V., Polozkova A.P., Meerovich I.G. et al. Structure of chemical compounds, methods of analysis and process control: quantitative determination of thiosens in a new liposomal drug form. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal = Pharmaceutical Chemistry Journal* 2012;46(6):54–6.
- Reinjes T. Solubility enhancement with BASF pharma polymers (Solubilizer Compendium). BASF, 2011; 128 p.
- Szymczyk K., Szaniawska M., Krawczyk J. Temperature effect on the adsorption and volumetric properties of aqueous solutions of Kolliphor® ELP. *Molecules* 2020;25:743. DOI: 10.3390/molecules25030743

Вклад авторов

Е.В. Санарова: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи;

А.В. Ланцова, Л.Л. Николаева: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, редактирование статьи;

В.Н. Осипов, Д.В. Гусев: получение данных для анализа, редактирование статьи;

Л.М. Борисова: разработка дизайна исследования, редактирование статьи.

Author's contributions

E.V. Sanarova: research design development, review of publications on the topic of the article, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;

A.V. Lantsova, L.L. Nikolaeva: research design development, review of publications on the topic of the article, analysis of the obtained data, article editing;

V.N. Osipov, D.V. Gusev: obtaining data for analysis, article editing;

L.M. Borisova: research design development, article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.В. Санарова / E.V. Sanarova: <https://orcid.org/0000-0002-5592-5137>

А.В. Ланцова / A.V. Lantsova: <https://orcid.org/0000-0002-0650-2023>

Л.Л. Николаева / L.L. Nikolaeva: <https://orcid.org/0000-0001-8003-8241>

В.Н. Осипов / V.N. Osipov: <https://orcid.org/0000-0001-7726-4467>

Д.В. Гусев / D.V. Gusev: <https://orcid.org/0000-0003-0218-8265>

Л.М. Борисова / L.M. Borisova: <https://orcid.org/0000-0003-4613-4584>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено в рамках государственного задания по теме «Экспериментальная разработка новых лекарственных средств для терапии злокачественных опухолей» (№ 123022100036-8).

Funding. The study was performed in the framework research work "Experimental development of new drugs for the therapy of malignant tumors" (No 123022100036-8).

Соблюдение правил биоэтики. Исследование выполнено в соответствии с этическими нормами обращения с животными, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и иных научных целей.

Compliance with principles of bioethics. The study was performed in accordance with ethical principles adopted by the European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes.

Статья поступила: 07.08.2023. Принята в печать: 13.10.2023.

Article received: 07.08.2023. Accepted for publication: 13.10.2023.