

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2024-23-3-57-64>

Разработка модели лекарственной формы нового отечественного соединения (производное пирроло[3,2-*l*]акридинона) и изучение его цитотоксической активности

А.В. Ланцова¹, Е.В. Санарова¹, Л.Л. Николаева^{1,2}, Д.А. Ланцова³, Ю.В. Шкляев⁴, А.Е. Бармашов¹, Н.Л. Соловьева², М.А. Барышникова¹

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, 119048 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

³ГБОУ г. Москвы «Курчатовская школа»; Россия, 123060 Москва, ул. Маршала Конева, 10;

⁴Институт технической химии Уральского отделения Российской академии наук – филиал ФГБУН «Пермский федеральный исследовательский центр» Уральского отделения Российской академии наук; Россия, 614990 Пермь, ул. Ленина, 13, стр. А

Контакты: Анна Владимировна Ланцова lantsova1979@mail.ru

Введение. Расширение списка безопасных и эффективных лекарственных средств является главным направлением развития современной медицины и фармации. Производные акридинона – интересный объект изучения в связи с их доказанным противоопухолевым действием на лейкозах и лимфомах и присутствием на фармацевтическом рынке единственного зарубежного препарата из данной группы. Механизм их противоопухолевого действия заключается в способности к интеркаляции ДНК, а также к ингибированию топоизо- и теломераз, инициации окислительного стресса, опосредованного активными формами кислорода, остановке клеточного цикла, взаимодействию с гликопротеином-Р.

Цель исследования – разработка состава и технологии получения модели лекарственной формы (ЛФ) для парентерального применения нового отечественного производного пирроло[3,2-*l*]акридинона, обладающего противоопухолевой активностью.

Материалы и методы. Субстанция МОВ 265 S (ФГБУН ПФИЦ УрО РАН, Россия); вспомогательные вещества для парентерального применения: поливинилпирролидон (ПВП, Kollidon® 17PF, BASF, Германия), полиоксил-35-касторовое масло (Cremophor® ELP, BASF, Германия), макрогол 15 гидроксистеарат (Kolliphor® HS 15, BASF, Германия), вода для инъекций. В экспериментальной работе использованы технологические (солюбилизация, растворение, фильтрация, лиофилизация), аналитические (спектрофото-, потенциометрия) и биологические (*in vitro*) методы. Цитотоксическую активность определяли на клеточных линиях Т-клеточного лимфобластного лейкоза Jurkat, карциномы простаты PC-3, карциномы легкого A549, карциномы толстой кишки HCT-116, аденокарциномы молочной железы MCF-7.

Результаты. В ходе экспериментальных исследований с применением различных солюбилизаторов получены модельные составы ЛФ на основе МОВ 265 S, в которых в качестве основного растворителя использовали воду для инъекций. Образование прозрачного раствора наблюдали только в модели с ПВП, которая была охарактеризована по основным фармацевтическим показателям и исследована *in vitro*. Ингибирующая концентрация, вызывающая гибель 50 % клеток на различных клеточных линиях, составила 29,6–65,5 мкМ.

Заключение. Разработан модельный состав ЛФ нового отечественного соединения (производного пирроло[3,2-*l*]акридинона) в виде лиофилизата с массовым соотношением МОВ 265 S: ПВП – 1:5, а также технология ее получения из 5 стадий. Подобраны основные показатели качества полученной модели. Результаты изучения цитотоксической активности показали, что композиция эффективна на всех использованных клеточных культурах, при этом максимальную цитотоксичность наблюдали на клеточной линии лейкоза Jurkat, что совпадает с данными литературы о цитотоксической активности производных акридина на лейкозах и злокачественных лимфомах. Новая модель ЛФ является перспективной для дальнейших исследований с целью импортозамещения в связи с отсутствием в России лекарственных средств производных акридинона.

Ключевые слова: солюбилизация, модель лекарственной формы, производное пирроло[3,2-*l*]акридинона, лиофилизация, цитотоксическая активность

Для цитирования: Ланцова А.В., Санарова Е.В., Николаева Л.Л. и др. Разработка модели лекарственной формы нового отечественного соединения (производное пирроло[3,2-*l*]акридинона) и изучение его цитотоксической активности. Российский биотерапевтический журнал 2024;23(3):57–64.
DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2024-23-3-57-64>

Development of a model of a dosage form for a new domestic compound (pyrrolo[3,2-*l*]acridinone derivative) and studying its cytotoxic activity

Anna V. Lantsova¹, Ekaterina V. Sanarova¹, Ludmila L. Nikolaeva^{1,2}, Daria A. Lantsova³, Yurii V. Shklyayev⁴, Alexander E. Barmashov¹, Natalia L. Solovieva², Maria A. Baryshnikova¹

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

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Bld. 2, 8 Trubetskaya St., 119048 Moscow, Russia;

³Kurchatov School; 10 Marshala Koneva St., 123060 Moscow, Russia;

⁴Institute of Technical Chemistry of Ural Branch of Russian Academy of Sciences – Perm Federal Research Center, Ural Branch of Russian Academy of Sciences; Bld. A, 13 Lenin St., 614990 Perm, Russia

Contacts: Anna Vladimirovna Lantsova lantsova1979@mail.ru

Background. Expanding the list of safe and effective medicines are the main directions of development of modern medicine and pharmacy. Acridine derivatives are an interesting object of study due to their proven antitumor effect on leukemia and lymphoma. The mechanism of their antitumor effect is the ability to intercalate DNA, as well as to inhibit topoisomerases and telomerase, initiate ROS-mediated oxidative stress, arrest the cell cycle, and interact with glycoprotein-P.

Aim. To develop the composition and technology for obtaining a model pharmaceutical form (PF) for parenteral use of a new compound a pyrrolo [3,2-*l*] acridinone derivative with antitumor activity.

Materials and methods. Substance MOB 265 S (Institute of Technical Chemistry of Ural Branch of Russian Academy of Sciences – Perm Federal Research Center, Ural Branch of Russian Academy of Sciences, Russia), polyvinylpyrrolidone (PVP, Kollidon® 17PF, BASF, Germany), polyoxyl-35-castor oil (Cremophor® ELP, BASF, Germany), macrogol (15) – hydroxystearate (Cremophor® ELP, BASF, Germany), water for injection. Technological (solubilization, dissolution, filtration, lyophilization), analytical (spectrophotometry, potentiometry) and biological (*in vitro*) methods were used in the experimental work. Cytotoxic activity was determined on cell lines of T-cell lymphoblastic leukemia Jurkat, PC-3 prostate carcinoma, A549 lung carcinoma, colon carcinoma HCT-116, breast adenocarcinoma MCF-7.

Results. In the course of experimental studies using various solubilizers, model compositions of a PF based on MOB 265 S were obtained, in which water for injection was used as a solvent. The formation of a clear solution was observed only in the model with PVP, which was characterized by basic pharmaceutical parameters and studied *in vitro*. The inhibitory concentration causing 50 % cell death on various cell lines was 29.6–65.5 μM.

Conclusion. Model of the PF a new domestic compound (pyrrolo [3,2-*l*] acridinone derivative) in the form of a lyophilisate with a mass ratio of MOB 265 S: PVP – 1:5, as well as a technology for its production in 5 stages. The main quality indicators of the resulting model were selected. The results of cytotoxic activity showed that the composition is effective in all used cell cultures, with maximum cytotoxicity observed in the Jurkat leukemia cell line, which coincides with literature data on the cytotoxic activity of acridine derivatives on leukemia and malignant lymphomas. The new PF is promising for further research as an import substitution, due to the lack of acridinone derivative drugs in Russia.

Keywords: solubilization, dosage form model, pyrrolo[3,2-*l*]acridinone derivative, lyophilization, cytotoxic activity

For citation: Lantsova A.V., Sanarova E.V., Nikolaeva L.L. et al. Development of a model of a dosage form for a new domestic compound (pyrrolo [3,2-*l*] acridinone derivative) and studying its cytotoxic activity. Rossijskij bioterapevticeskij zurnal = Russian Journal of Biotherapy 2024;23(3):57–64.
DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2024-23-3-57-64>

Введение

Расширение списка безопасных и эффективных лекарственных средств (ЛС) является главным направлением развития современной медицины и фармации. Перед выводением любого ЛС на фармацевтический рынок производитель оценивает соотношение риска, обусловленного побочными эффектами, и полезного действия. Все ЛС способны провоцировать нежелательные реакции организма, поэтому одна из главных задач при их получении – это минимизация этих эффектов путем модификации молекул активных фармацевтических субстанций (АФС), разработки технологии производства и создания оптимальной лекарственной формы (ЛФ) препарата [1].

Производные акридинона представляют собой плоские полициклические ароматические молекулы, которые прочно, но обратимо связываются с ДНК путем интеркаляции, однако обычно не взаимодействуют с ней ковалентно [2]. Изучение производных акридинового ряда в качестве противоопухолевых агентов началось с успешного клинического применения препарата Амсакрин (Amsacrine, Amsidine, производитель NordMedica, Дания) для лечения острых лейкозов и злокачественных лимфом, который также продемонстрировал высокую цитотоксическую активность (ЦТА) в отношении клеточных линий рака молочной железы человека (MCF-7) и аденокарциномы шейки матки (HeLa) [3].

Однако способность к интеркаляции не является единственным определяющим фактором в отношении противоопухолевой активности производных акридина. Другие, не менее важные характеристики – способность к ингибированию топоизо- и теломераз, инициации окислительного стресса, опосредованного активными формами кислорода, остановке клеточного цикла, взаимодействие с гликопротеином-Р [4].

Разработка новых ЛС на основе акридинового ядра включает совершенствование АФС путем введения радикалов, ионов металлов, комплексов и т. д. Эти модификации меняют физико-химические характеристики молекулы, тем самым повышая эффективность действия акридиновых производных [5].

На базе ФГБУН «Пермский федеральный исследовательский центр» Уральского отделения Российской академии наук (ФГБУН ПФИЦ УрО РАН) синтезировано новое производное акридина [6] (рис. 1), на основании которого в лаборатории разработки лекарственных форм НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина разработана инъекционная модель ЛФ.

Цель настоящей работы – разработка состава и технологии получения модели ЛФ для парентерального применения нового отечественного производ-

ного пирроло[3,2-1]акридинона, обладающего противоопухолевой активностью.

Материалы и методы

В работе использованы материалы и реактивы, соответствующие требованиям нормативной документации (государственных стандартов, технических условий, фармакопейных статей Государственной фармакопеи XV издания).

Объект исследования: субстанция МОВ 265 S (ФГБУН ПФИЦ УрО РАН), представляет собой аморфный порошок оранжевого цвета, умеренно растворимый в воде, растворимый в этиловом спирте. Структурная формула приведена на рис. 1.

Вспомогательные вещества для парентерального применения: поливинилпирролидон (ПВП, Kollidon® 17PF, BASF, Германия), полиоксил-35-касторовое масло (Cremophor® ELP, BASF, Германия), макрогол 15 гидроксистеарат (Kolliphor® HS 15, BASF, Германия). В качестве растворителя использовали воду для инъекций.

Оборудование: весы аналитические Sartorius 2405 (Sartorius AG, Германия), магнитная мешалка с подогревом Heildolph MR Hei-Standard (Heildolph, Германия), сублимационная сушилка Edwards Minifast DO. 2 (Ero Electronic S. p. A., Италия), рН-метр HANNA HI 2211 (Hanna Instruments, Румыния), дозатор механический (флакон-диспенсер) Proline Prospenser (Sartorius AG, Германия), фильтрационная система Stericup GP Millipore Express Plus (Merck Millipore Ltd., Ирландия), спектрофотометр Agilent Cary 100 (Agilent Technologies, США).

Получение модельных растворов: композиции получали 2 путями: 1) МОВ 265 S растворяли при нагревании и перемешивании в Cremophor® ELP или Kolliphor® HS 15 и доводили водой для инъекций до требуемого объема; 2) смесь МОВ 265 S и ПВП растворяли при перемешивании в воде для инъекций до получения истинного раствора. Фильтрацию/стерилизацию растворов проводили с помощью Stericup

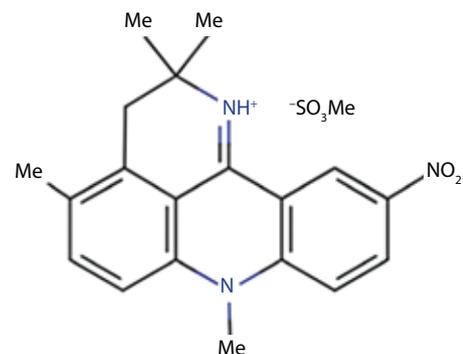


Рис. 1. Структурная формула субстанции МОВ 265 S
Fig. 1. Structural formula substance MOB 265 S

GP Millipore Express Plus с полиэфирсульфоновыми фильтрами с диаметром пор 0,22 мкм.

Лиофилизация: флаконы с ЛФ на основе МОВ 265 S помещали в камеру сублимационной сушки при температуре $20 \pm 2^\circ\text{C}$ и замораживали до $-45 \pm 2^\circ\text{C}$. Через 5 ч после достижения на препарате температуры $-45 \pm 2^\circ\text{C}$ включали вакуум, затем еще через 5 ч начинали нагрев полок. Максимально возможная скорость подъема температуры до 0°C составляла $2-3^\circ\text{C}/\text{ч}$. Далее подъем температуры проводили со скоростью $5^\circ\text{C}/\text{ч}$. Продолжительность досушивания – от 3 до 5 ч. Контроль процесса сублимационной сушки осуществляли по приборам и регистрирующему устройству, расположенным на панели установки.

Анализ моделей. Значение pH определяли при $t = 20-25^\circ\text{C}$, лиофилизаты предварительно растворяли в 2 мл воды для инъекций. Определение подлинности и количественное определение проводили спектрофотометрически [7] при $\lambda = 244 \pm 2$ нм (рис. 2), поскольку вспомогательные вещества поглощают в диапазоне 200–215 нм и не влияют на спектр МОВ 265 S. При этом спектр поглощения МОВ 265 S имеет 3 максимума: при 310 ± 3 , 270 ± 2 и наиболее интенсивный – при 244 ± 2 нм [8].

Цитотоксическая активность. Исследование ЦТА проводили с помощью метилтетразолиевого теста на клеточных линиях опухолей человека: Т-клеточного лимфобластного лейкоза Jurkat, карциномы простаты РС-3, карциномы легкого А549, карциномы толстой кишки НСТ-116, аденокарциномы молочной железы МСF-7, полученных из биоресурсной коллекции ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Клетки инкубировали с ЛФ МОВ 265 S в течение 72 ч и затем определяли процент

погибших клеток, характеризующий цитотоксичность (Ц, %), по формуле

$$\text{Ц} = (1 - (\text{ОП}_o / \text{ОП}_k)) \times 100 \%,$$

где ОП_k – оптическая плотность в контрольных лунках, ОП_o – оптическая плотность в опытных лунках.

Соединение считают цитотоксичным, если оно вызывает гибель 50 % клеток (IC_{50}) в концентрации ≤ 100 мкМ [9].

Результаты

Субстанция под шифром МОВ 265 S умеренно растворима в воде, что послужило основанием для выбора воды для инъекций в качестве основного растворителя, однако стабильность водных растворов в различных концентрациях от 0,5 до 10 % АФС невысокая, в течение 5–15 мин растворы мутнели, наблюдали выпадение оранжевого осадка. Для увеличения стабильности АФС в воде изучили возможность использования солибулизаторов для парентерального применения в определенных концентрациях, получили несколько модельных составов ЛФ.

Образование истинного раствора МОВ 265 S происходило только в модельном составе ЛФ № 5 (табл. 1), в который в качестве солибулизатора и формообразователя вводили ПВП. Важным моментом при получении данного состава являлось соразмерение водой для инъекций точных навесок смеси АФС: ПВП в массовом соотношении 1:5.

В фармацевтических композициях ПВП применяют как для умеренно растворимых, так и для малорастворимых в воде АФС в качестве солибулизующего агента, который способствует образованию комплекса с АФС, увеличивая при этом растворимость, стабильность и биодоступность субстанций. Он также используется в качестве наполнителя для образования структуры лиофилизата, являясь ингибитором кристаллизации при лиофилизации [10–13].

Изучив стабильность полученного раствора, установили, что при хранении он остается прозрачным при комнатной температуре в течение 7 сут, затем наблюдается его помутнение. В связи с этим для увеличения срока хранения данной модели провели разработку режима лиофилизации.

Определение оптимального режима лиофилизации начинали с установления эвтектической температуры водного раствора ЛФ с МОВ 265 S, которая составила -5°C . Отсутствие в составе ЛФ органических растворителей и других веществ, существенно влияющих на процесс сублимации, а также достаточно высокая температура эвтектики позволили выбрать в качестве условий лиофилизации режим с быстрым замораживанием и равномерным подъемом температуры.

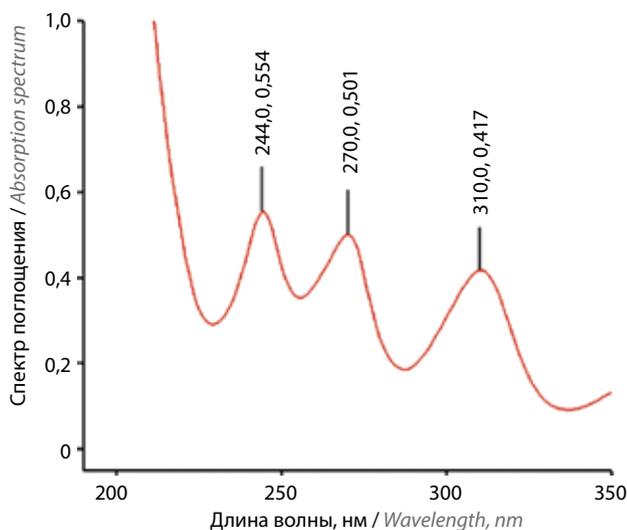


Рис. 2. Спектр поглощения модели лекарственной формы МОВ 265 S
Fig. 2. Absorption spectrum of the pharmaceutical form model MOB 265 S

Таблица 1. Модельные составы лекарственной формы на основе MOB 265 S

Table 1. Model compositions of pharmaceutical form based on MOB 265 S

Модельный состав Model composition	Компоненты модели Model components	Содержание, мг; мл – для воды Content, mg; ml – for water	Внешний вид Appearance
1	MOB 265 S	40	Мутный раствор Cloudy solution
	Сремотор® ELP	200	
	Вода для инъекций Water for injection	5*	
2	MOB 265 S	30	Мутный раствор Cloudy solution
	Сремотор® ELP	100	
	Вода для инъекций Water for injection	5*	
3	MOB 265 S	40	Прозрачный раствор, но в течение 15 мин мутнеет Transparent solution, but becomes cloudy within 15 min
	Kolliphor® HS 15	200	
	Вода для инъекций Water for injection	4*	
4	MOB 265 S	40	Прозрачный раствор, но в течение 10 мин мутнеет Transparent solution, but becomes cloudy within 10 min
	Kolliphor® HS 15	150	
	Вода для инъекций Water for injection	4*	
5	MOB 265 S	40	Прозрачный раствор Transparent solution
	Kollidon® 17PF	200	
	Вода для инъекций Water for injection	2*	

*Объем до указанного количества.

*Volume up to specified quantity.

Технология получения модели ЛФ на основе MOB 265 S включает 5 стадий, схема представлена на рис. 3.

Состав на 1 флакон:

- MOB 265 S – 40 мг;
- Kollidon® 17PF – 200 мг;
- вода для инъекций – до 2 мл.

По описанной технологии наработаны 80 флаконов данной модели ЛФ для изучения ЦТА и фармацевтических показателей качества сразу после получения лиофилизата и в процессе хранения для предварительной оценки срока годности.

Оценку качества полученного лиофилизата проводили по основным параметрам качества, рекомендованным Государственной фармакопеей XV издания (табл. 2, представленные в таблице данные статистически достоверны, каждое измерение проводили не менее 5 раз, результаты представлены как среднее значение \pm стандартное отклонение).

По внешнему виду образцы представляли собой сухую пористую массу желтого цвета. При растворе-

нии со встряхиванием в 2 мл воды для инъекций в течение 5 мин образуются прозрачные растворы желтого цвета.

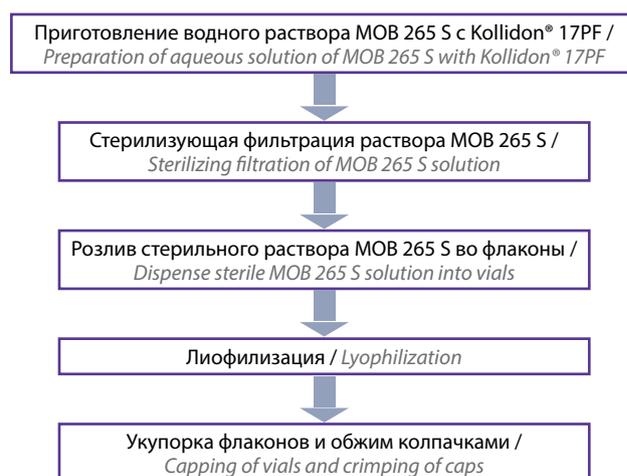


Рис. 3. Получение модели лекарственной формы на основе MOB 265 S
Fig. 3. Obtaining a pharmaceutical form model based on MOB 265 S

Таблица 2. Показатели качества лекарственной формы МОВ 265 S

Table 2. Quality indicators of pharmaceutical form МОВ 265 S

Показатель Quality	Норма Norm	Полученный результат Result
Описание Description	Сухая пористая масса желтого цвета, без запаха Dry porous mass of yellow color, odorless	Соответствует требованиям Conforming
Подлинность Authenticity	Ультрафиолетовые спектры в области от 200 до 350 нм должны иметь максимумы поглощения при 244 ± 2 , 270 ± 2 , 310 ± 2 нм Ultraviolet spectra in the region from 200 to 350 nm shall have absorption maxima at 244 ± 2 , 270 ± 2 , 310 ± 2 nm	Соответствует требованиям Conforming
Прозрачность Transparency	К содержимому флакона добавляют 2 мл воды для инъекций, интенсивно встряхивают в течение 5 мин. Полученный раствор должен быть прозрачным To the contents of the vial add 2 ml of water for injection, shake vigorously for 5 min. The resulting solution should be transparent	Соответствует требованиям Conforming
рН	6–7	$6,5 \pm 0,2$
Количественное определение, мг Quantitative assay, mg	$40,0 \pm 4,0$	$40,0 \pm 0,3$
Однородность по массе, мг Mass homogeneity, mg	$240,0 \pm 24,0$	$240,0 \pm 0,5$

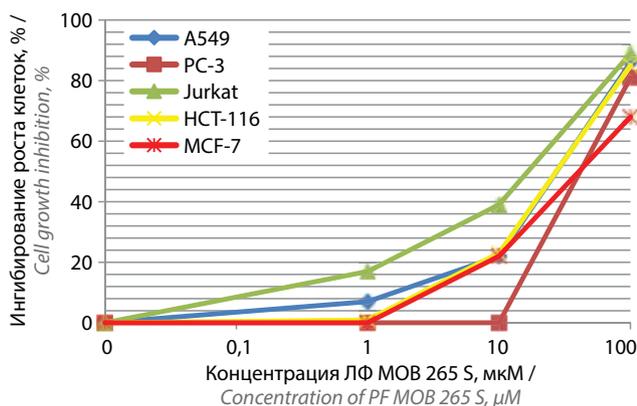


Рис. 4. Цитотоксическая активность лекарственной формы (ЛФ) МОВ 265 S

Fig. 4. Cytotoxic activity of pharmaceutical form (PF) МОВ 265 S

Таблица 3. Значение ингибирующей концентрации, вызывающей гибель 50 % клеток (IC_{50}), модели лекарственной формы МОВ 265 STable 3. Inhibitory concentration causing 50 % cell death value (IC_{50}) of the model pharmaceutical form МОВ 265 S

Модель Model	IC_{50} , мкМ IC_{50} , μM				
	A549	PC-3	Jurkat	HCT-116	MCF-7
Лекарственная форма МОВ 265 S МОВ 265 S pharmaceutical form	49,4	65,5	29,6	49,1	64,7

Так, ЦТА модели ЛФ МОВ 265 S исследовали в концентрациях от 0 до 100 мкМ (4 контрольные точки: 0, 1, 10 и 100 мкМ) (рис. 4). Показано, что IC_{50} ЛФ МОВ 265 S меньше 100 мкМ на всех использованных в исследовании клеточных линиях (табл. 3). Из представленных данных следует то, что модель ЛФ МОВ 265 S обладает высокой ЦТА в отношении клеточных линий опухолей человека.

Заключение

В результате проведенных исследований по созданию моделей ЛФ для парентерального введения для нового отечественного соединения группы пирроло[3,2-1]акридинона разработана модель ЛФ в виде лиофилизата с массовым соотношением МОВ 265 S: ПВП – 1:5, а также технология ее получения. Подобраны основные параметры оценки качества полученной модели: описание, подлинность, прозрачность, рН, количественное содержание, однородность по массе. ЛФ МОВ 265 S обладает высокой ЦТА в отношении клеточных линий опухолей человека, но наибольшая активность наблюдается на модели лейкоза Jurkat, что подтверждает данные литературы о ЦТА производных акридина на лейкозах и злокачественных лимфомах. Новая модель ЛФ является перспективной для дальнейших исследований с целью импортозамещения в связи с отсутствием в России противоопухолевых ЛС производных акридинона.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Линькова Ю.Н. Отечественная регуляторная система в области клинических исследований соответствует международным подходам. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств 2023;13(4):488–92. DOI: 10.30895/1991-2919-2023-13-4-488-492
Linkova Yu.N. Russian regulatory system for clinical trials is consistent with international approaches. *Vedomosti Nauchnogo centra jekspertizy sredstv medicinskogo primeneniya* = Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation 2023;13(4):488–92. (In Russ.). DOI: 10.30895/1991-2919-2023-13-4-488-492
2. Cichorek M., Ronowska A., Gensicka-Kowalewska M. et al. Novel therapeutic compound acridine–retrotuftsин action on biological forms of melanoma and neuroblastoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2019;145(1):165–79. DOI: 10.1007/s00432-018-2776-4
3. Byvaltsev V.A., Bardanova L.A., Onaka N.R. et al. Acridine orange: A review of novel applications for surgical cancer imaging and therapy. *Front Oncol.* 2019;9:925. DOI: 10.3389/fonc.2019.00925
4. Braña M.F., Cacho M., Gradillas A. et al. Intercalators as anticancer drugs. *Curr Pharm Des* 2001;7(17):1745–80. DOI: 10.2174/1381612013397113
5. Prasher P., Sharma M. Medicinal chemistry of acridine and its analogue. *Med Chem Comm* 2018;9(10):1589–618. DOI: 10.1039/c8md00384j
6. Rozhkova Y.S., Vshivkova T.S., Morozov V.V. et al. Synthesis of new pyrrolo[3,2 -l]acridinones and pyrrolo[3,2-c][1,8] naphthyridinones by condensation of methoxybenzenes or phenols with isobutyric aldehyde and o-aminonitriles. *Chem Heterocycl Com* 2017;53(11):1228–41. DOI: 10.1007/s10593-018-2195-0
7. Игнатъева Е.В., Ярцева И.В., Шпрах З.С. и др. Разработка и валидация методики количественного определения димерного макроциклического таннина в лекарственной форме. Разработка и регистрация лекарственных средств 2020;9(4):93–8. DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-4-93-98
Ignateva E.V., Yartseva I.V., Shprakh Z.S. et al. Development and validation of dimeric macrocyclic tannin assay method in dosage forms. *Razrabotka i registraciya lekarstvennyh sredstv* = Drug Development & Registration 2020;9(4):93–8. (In Russ.). DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-4-93-98
8. Бутюгина М.Д. Разработка методики количественного определения для соединения из группы пирроло-[3,2-l]-акридинов, обладающего противоопухолевой активностью. Научная весна 2023. XIII межвузовская научно-практическая конференция студентов и молодых ученых с международным участием. Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врачи и Здоровье 2023;13(2):203.
Butyugina M.D. Development of a quantitative determination method for a compound from the pyrrolo-[3,2-l]-acridinone group, which has antitumor activity. *Scientific spring 2023. XIII interuniversity scientific and practical conference of students and young scientists with international participation. Vestnik medicinskogo instituta «REAVIZ». Reabilitacija, Vrach i Zdorov'e* = Bulletin of the Medical Institute “REAVIZ”. Rehabilitation, Doctor and Health 2023;13(2):202. (In Russ.).
9. Трещалина Е.М., Жукова О.С., Герасимова Г.К. и др. Методические рекомендации по доклиническому изучению противоопухолевой активности лекарственных средств. В кн.: Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. М.: Гриф и К., 2012. С. 642–57.
Treschalina E.M., Zhukova O.S., Gerasimova G.K. et al. Methodical recommendations for the preclinical study of the antitumor activity of drugs. In: *Guidelines for conducting preclinical studies of drugs. Part 1.* Moscow: Grif and K., 2012. P. 642–57. (In Russ.).
10. 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 registraciya lekarstvennyh sredstv* = Drug Development & Registration 2016;2(15):52–9. (In Russ.).
11. 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. *Rossijskij bioterapevticeskij jurnal* = Russian Journal of Biotherapy 2014;13(3):25–32. (In Russ.).
12. Николаева Л.Л., Гулякин И.Д., Орлова О.Л. et al. Lyophilization as a method for stabilizing pharmaceuticals. *Pharm Chem J* 2017;51(4):307–11. DOI: 10.1007/s11094-017-1604-5
13. Oborotova N.A., Sanarova E.V. Role of new pharmaceutical technologies in enhancing the selectivity of antitumor drugs. *Russian Journal of General Chemistry* 2013;83(12):2541–7. DOI: 10.1134/S1070363213120529

Вклад авторов

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

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

Д.А. Ланцова: участие в разработке модельных составов лекарственной формы, оформление статьи в соответствии с требованиями журнала;

Ю.В. Шкляев, Н.Л. Соловьева: получение данных по субстанции, редактирование статьи;

А.Е. Бармашов, М.А. Барышников: разработка дизайна исследования цитотоксической активности, редактирование статьи.

Author's contributions

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

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

D.A. Lantsova: participation in the development of the composition of the pharmaceutical form, preparation of the article in accordance with the requirements of the journal;

Yu.V. Shklyayev, N.L. Solovieva: obtaining data on the substance, editing the article;

A.E. Barmashov, M.A. Baryshnikova: cytotoxic activity design development, editing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

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

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

Д.А. Ланцова / D.A. Lantsova: <https://orcid.org/0009-0009-1407-5947>

Ю.В. Шкляев / Yu.V. Shklyayev: <https://orcid.org/0000-0001-7016-1190>

А.Е. Бармашов / A.E. Barmashov: <https://orcid.org/0000-0002-7440-6404>

Н.Л. Соловьева / N.L. Solovieva: <https://orcid.org/0000-0002-0781-7553>

М.А. Барышникова / M.A. Baryshnikova: <https://orcid.org/0000-0002-6688-8423>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 04.11.2023. Принята в печать: 13.05.2024. Опубликовано онлайн: 00.00.0000.

Article received: 04.11.2023. Accepted for publication: 13.05.2024. Published online: 00.00.0000.